

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**



**TESIS DOCTORAL**

**Fallo primario del injerto y colangiopatía isquémica en el  
trasplante hepático con donantes después de muerte  
cardiocirculatoria tipo II de Maastricht**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

**Edurne Álvaro Cifuentes**

DIRECTORES

**Manuel Abradelo de Usera**

**Carlos Jiménez Romero**

**Enrique Moreno González**

**Madrid, 2017**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**



***FALLO PRIMARIO DEL INJERTO Y COLANGIOPATÍA  
ISQUÉMICA EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO CON  
DONANTES DESPUÉS DE MUERTE  
CARDIOCIRCULATORIA TIPO II DE MAASTRICHT.***

**Edurne Álvaro Cifuentes**

Madrid, 2015

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**



***FALLO PRIMARIO DEL INJERTO Y COLANGIOPATÍA  
ISQUÉMICA EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO CON DONANTES  
DESPUÉS DE MUERTE CARDIOCIRCULATORIA TIPO II DE  
MAASTRICHT.***

**Eduarne Álvaro Cifuentes**

Directores:

Prof. Manuel Abradelo de Usera

Prof. Carlos Jiménez Romero

Prof. Enrique Moreno González

Madrid, 2015



### Informe del Director de la Tesis Doctoral

| DATOS DE LA TESIS DOCTORAL |  |
|----------------------------|--|
| Nombre del Doctorando      | Eduarne Álvaro Cifuentes   |
| Título de la Tesis         | Fallo primario del injerto y colangiopatía isquémica en el trasplante hepático con donantes después de muerte cardiocirculatoria tipo II de Maastricht |
| Facultad o Centro          | Hospital 12 de Octubre, Departamento de Cirugía, Universidad Complutense.  |

| DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL |   |
|---|---|
| Nombre Completo                         | Manuel Abradelo de Usera  |
| Centro al que pertenece y dirección     | Hospital 12 de Octubre, Departamento de Cirugía, Universidad Complutense.<br>Avda Córdoba sn, 28041, Madrid |
| D.N.I./Pasaporte                        | 50712658G   |
| e-mail                                  | manuel.abradelo@hotmail.com   |

|                          | VALORACIÓN DE LA TESIS |       |            |            |
|--------------------------|------------------------|-------|------------|------------|
|                          | Muy Buena              | Buena | Suficiente | Deficiente |
| Originalidad             | X                      |       |            |            |
| Definición Objetivos     | X                      |       |            |            |
| Metodología              | X                      |       |            |            |
| Relevancia Resultados    | X                      |       |            |            |
| Discusión / Conclusiones | X                      |       |            |            |

**INFORME** (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

*Se trata de un trabajo original que describe los resultados de la mayor serie mundial de trasplante hepático con injerto procedente de donante tras muerte cardiocirculatoria tipo II. Se procede a un análisis pormenorizado de potenciales factores de riesgo de las complicaciones más frecuentes en este tipo de trasplante con un correcto planteamiento metodológico y se obtienen conclusiones con aplicabilidad clínica directa.*

Madrid, a 1 de Octubre de 2015

Fdo.:

*Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.*



## Informe del Director de la Tesis Doctoral

| DATOS DE LA TESIS DOCTORAL |  |
|----------------------------|--|
| Nombre del Doctorando      | Eduarne Alvaro Cifuentes   |
| Título de la Tesis         | Fallo primario del injerto y colangiopatía isquémica en el trasplante hepático con donantes después de muerte cardiocirculatoria tipo II de Maastricht |
| Facultad o Centro          | Facultad de Medicina. UCM  |

| DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL |  |
|---|--|
| Nombre Completo                         | Luis Carlos Jiménez Romero   |
| Centro al que pertenece y dirección     | Hospital Universitario Doce de Octubre<br>Ctra de Andalucía Km 5,4. 28041-Madrid |
| D.N.I./Pasaporte                        | 04.537.200-J   |
| e-mail                                  | carlos.jimenez@inforboe.es   |

|                          | VALORACIÓN DE LA TESIS |       |            |            |
|--------------------------|------------------------|-------|------------|------------|
|                          | Muy Buena              | Buena | Suficiente | Deficiente |
| Originalidad             | X                      |       |            |            |
| Definición Objetivos     | X                      |       |            |            |
| Metodología              | X                      |       |            |            |
| Relevancia Resultados    | X                      |       |            |            |
| Discusión / Conclusiones | X                      |       |            |            |

**INFORME** (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

*Esta tesis reúne todas las condiciones para ser presentada ante el Tribunal correspondiente*

Madrid, a 6 de Octubre de 2015

**Fdo.: Prof. C. Jiménez Romero**

*Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.*



## Informe del Director de la Tesis Doctoral

| DATOS DE LA TESIS DOCTORAL |  |
|----------------------------|--|
| Nombre del Doctorando      | Eduarne Álvaro Cifuentes   |
| Título de la Tesis         | Fallo primario del injerto y colangiopatía isquémica en el trasplante hepático de donantes después de muerte cardiocirculatoria tipo II de Maastricht. |
| Facultad o Centro          | Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.   |

| DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL |   |
|---|---|
| Nombre Completo                         | Enrique Moreno Gonzalez   |
| Centro al que pertenece y dirección     | Hospital Universitario 12 de Octubre,<br>Avenida de Córdoba s/n,<br>28041, Madrid |
| D.N.I./Pasaporte                        | 00359490-T  |
| e-mail                                  | emorenog@salud.madrid.org   |

|                          | VALORACIÓN DE LA TESIS |       |            |            |
|--------------------------|------------------------|-------|------------|------------|
|                          | Muy Buena              | Buena | Suficiente | Deficiente |
| Originalidad             | X                      |       |            |            |
| Definición Objetivos     | X                      |       |            |            |
| Metodología              | X                      |       |            |            |
| Relevancia Resultados    | X                      |       |            |            |
| Discusión / Conclusiones | X                      |       |            |            |

**INFORME** (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

Este trabajo de investigación analiza el trasplante hepático con donantes después de muerte cardiocirculatoria no controlada, recogiendo el resultado de 65 pacientes trasplantados con estos injertos, lo que supone la serie más grande que existe a nivel nacional e internacional. Reúne además, todos los estándares necesarios para ser presentada ante el tribunal seleccionado.

Madrid, a 13 de Octubre de 2015

Fdo.:

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa d Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre l documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesi Doctoral.

*A mi marido, a mis padres y  
a mis hermanos.*

# AGRADECIMIENTOS

---



## **Agradecimientos:**

Quiero dar mi más sincero agradecimiento a los directores de esta tesis que han hecho posible que llegara este momento:

- Al Dr. Enrique Moreno González, Catedrático Emérito de Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid y Director del Instituto de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital Universitario 12 de Octubre, por el interés que ha mostrado en que esta tesis saliera adelante, y por las enseñanzas que en mí ha depositado en mi formación como cirujana, con su trabajo constante e insaciable para y por la medicina.
- Al Dr. Manuel Abradelo de Usera, Profesor asociado de Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid y Facultativo Adjunto del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital Universitario 12 de Octubre, por sus enseñanzas constantes durante estos 7 años, ya no solo en la práctica médica y quirúrgica habitual con una docencia exquisita, sino también por el interés que ha despertado en mí en la investigación clínica, habiéndome ayudado a la realización de trabajos de investigación sobre el trasplante hepático de gran interés que han supuesto para mí un gran desarrollo profesional y personal, hasta hacer posible que el mayor trabajo de investigación que he hecho hasta el momento, mi tesis doctoral, llegue hoy a estar terminado con una ilusión y dedicación máxima.
- Al Dr. Carlos Jiménez Romero, Profesor Titular de Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe en funciones del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital Universitario 12 de Octubre, por su ayuda y enseñanza durante todos los años de formación en los que he estado en el Hospital, y por su apoyo en la realización de otros muchos trabajos de investigación, así como en mi tesis doctoral.

- A todos los miembros del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales, médicos adjuntos, residentes (en especial a María y Cristina), enfermeras, auxiliares, celadores y secretarías, que han formado una parte muy importante de mi vida durante 5 años largos y duros de formación, ayudándome y comprendiéndome siempre que les ha sido posible, haciéndome más fácil y humana esta larga residencia que sin ellos francamente no hubiera sido posible en muchas ocasiones.
- A los donantes, por ser tan generosos y altruistas, porque sin ellos, nada de esto sería posible.
- A los Drs. Agustín Gómez de la Cámara y Javier de la Cruz, y especialmente a Don David Lora Pablos, de la Unidad de Estadística y Epidemiología Clínica del Hospital Universitario 12 de Octubre, por su gran ayuda en el análisis estadístico de esta tesis.
- A mi actual jefe, el Dr. José Benito Seoane Gonzalez, Jefe del Hospital Universitario Infanta Leonor de Madrid, por darme la oportunidad de trabajar en un Hospital extraordinario y a mis actuales compañeros de trabajo de este Hospital, por ayudarme y enseñarme a ser mejor cirujano cada día, y por su ánimo diario en que finalizase este trabajo, con especial mención a la Dra. Gloria Paseiro Crespo.
- A mis padres y hermanos, por estar siempre a mi lado y animarme siempre a seguir adelante, creyendo en mí con los ojos cerrados.
- A mi marido, por aguantar mis difíciles años de carrera y mis insoportables años de residencia, siempre con una sonrisa y una palabra de ánimo en el momento preciso.

Muchísimas gracias a todos.

*“La voluntad de perseverar es a menudo la  
diferencia entre fracaso y éxito”*

*David Sarnoff.*

# ABREVIATURAS

---

## **Abreviaturas**

ADP: Adenosin difosfato

AMP: Adenosin monofosfato

AH: Arteria hepática.

AntiHBc: Anticuerpos frente al core de la Hepatitis B.

AP: Actividad de protrombina.

ATP: Adenosin trifosfato

CMV: Citomegalovirus.

CI: Colangiopatía isquémica.

ColangioRM: Colangio Resonancia Magnética.

CPRE: Colangio-pancreatografía-retrógrada-endoscópica.

CTPH: Colangiografía trans-parieto-hepática.

DA: Donantes en asistolia.

DME: Donantes en muerte encefálica.

DMC: Después de muerte cardiocirculatoria.

DDMC: Donantes después de muerte cardiocirculatoria.

DMCC: Después de muerte cardiocirculatoria controlada.

DMCNC: Después de muerte cardiocirculatoria no controlada.

DPO: Día postoperatorio.

EH: Esteatosis hepática.

FPI: Fallo primario del injerto.

FIR: Fenómeno isquemia reperfusión.

GOT: Glutamato-oxalacetato transaminasa (Equivale a AST: Aspartato amino transferasa).

GPT: Glutamato-piruvato transaminasa (Equivale a ALT: Alanina aminotrasferasa).

IC: Intervalo de confianza.

IGHB: Inmunoglobulina específica frente al virus B.

INR: International Normalized Ratio.

LET: Limitación del esfuerzo terapéutico.

LETH: lista de espera de trasplante hepático.

LTSV: Limitación del tratamiento de soporte vital.

MELD: Model For End-Stage Liver Disease.

PCR: Parada cardiorespiratoria.

PNR: Perfusión normotérmica regional.

PPB: Plexos peribiliares

RCP: Reanimación cardiopulmonar.

RCPb: Reanimación cardiopulmonar básica.

RCPa: Reanimación cardiopulmonar avanzada.

RETH: Registro Español de Trasplante hepático.

SAMUR PC: Servicio de Asistencia Municipal de Urgencias y Rescate Protección Civil.

SEM Barcelona: Servicio de Emergencias Médicas.

SESCAM: Servicio de Salud de Castilla La Mancha.

SUMMA: Servicio de Urgencias Médicas de Madrid.

TC: Tiempo de Cefalina.

TH: Trasplante hepático.

THD: Trasplante hepático en dominó.

THDV: Trasplante hepático de donante vivo.

UCI: Unidad de cuidados intensivos.

VHB: Virus de la hepatitis B

VHC: Virus de la hepatitis C.

VHC+: Virus de la hepatitis C positivo.

# TABLAS, FIGURAS E IMÁGENES

---



## Tablas, Figuras e Imágenes

### Tablas:

|                 |   |            |
|-----------------|---|------------|
| <b>Tabla 1</b>  | Complicaciones biliares y colangiopatía isquémica en series publicadas de TH con DDMC no controlada.          | <b>76</b>  |
| <b>Tabla 2</b>  | Complicaciones biliares y colangiopatía isquémica en series publicadas de TH con DDMC controlada.             | <b>77</b>  |
| <b>Tabla 3</b>  | Tratamiento y tasa de resolución de Colangiopatía isquémica en series publicadas de TH con DDMC no controlada | <b>77</b>  |
| <b>Tabla 4</b>  | Tratamiento y tasa de resolución de Colangiopatía isquémica en series publicadas de TH con DDMC controlada    | <b>78</b>  |
| <b>Tabla 5</b>  | Variables preoperatorias del receptor en función de los EIG   | <b>104</b> |
| <b>Tabla 6</b>  | Variables preoperatorias del receptor en función de la CI   | <b>105</b> |
| <b>Tabla 7</b>  | Etiología de la cirrosis de los receptores trasplantados con DDMC en nuestra serie                            | <b>105</b> |
| <b>Tabla 8</b>  | Variables demográficas del donante en función de los EIG  | <b>106</b> |
| <b>Tabla 9</b>  | Serología del donante en función de los EIG   | <b>106</b> |
| <b>Tabla 10</b> | Variables demográficas del donante en función de la CI  | <b>107</b> |
| <b>Tabla 11</b> | Serología del donante en función de la CI   | <b>107</b> |
| <b>Tabla 12</b> | Tipo de daño de recolección en función de los EIG   | <b>108</b> |
| <b>Tabla 13</b> | Tipo de daño de recolección en función de la CI   | <b>108</b> |
| <b>Tabla 14</b> | Variables de preservación: Analítica de preservación en función de los EIG                                    | <b>109</b> |
| <b>Tabla 15</b> | Variables de preservación: Analítica de preservación en función de la CI                                      | <b>110</b> |
| <b>Tabla 16</b> | Variables de preservación: Tiempos de preservación en función de los EIG                                      | <b>111</b> |
| <b>Tabla 17</b> | Variables de preservación: Tiempos de preservación en función de la CI  | <b>111</b> |
| <b>Tabla 18</b> | Tiempos de isquemia en función de los EIG   | <b>112</b> |
| <b>Tabla 19</b> | Tiempos de isquemia en función de la CI   | <b>112</b> |
| <b>Tabla 20</b> | Variables de la PRN en función de los EIG   | <b>112</b> |
| <b>Tabla 21</b> | Variables de la PRN en función de la CI   | <b>114</b> |
| <b>Tabla 22</b> | Variables intraoperatorias del receptor en función de los EIG   | <b>117</b> |
| <b>Tabla 23</b> | Variables intraoperatorias del receptor en función de la CI   | <b>118</b> |
| <b>Tabla 24</b> | Evolución de la función del injerto en la 1ª semana postrasplante en función de los EIG                       | <b>118</b> |
| <b>Tabla 25</b> | Evolución de la función del injerto en la 1ª semana postrasplante en función de la CI                         | <b>119</b> |
| <b>Tabla 26</b> | DPI en función de los EIG   | <b>121</b> |
| <b>Tabla 27</b> | DPI en función de la CI   | <b>121</b> |
| <b>Tabla 28</b> | Mortalidad en los pacientes con FPI   | <b>122</b> |
| <b>Tabla 29</b> | Número de episodios de rechazo agudo por paciente   | <b>128</b> |
| <b>Tabla 30</b> | Causas de retrasplante y número de pacientes en función de la causa   | <b>129</b> |
| <b>Tabla 31</b> | Variables de seguimiento del receptor en función de los EIG   | <b>130</b> |
| <b>Tabla 32</b> | Variables de seguimiento del receptor en función de la CI   | <b>130</b> |
| <b>Tabla 33</b> | Mortalidad del estudio en función de los EIG  | <b>131</b> |
| <b>Tabla 34</b> | Mortalidad del estudio en función de la CI  | <b>131</b> |

|                 |  |            |
|-----------------|--|------------|
| <b>Tabla 35</b> | <b>Causas de mortalidad</b>  | <b>131</b> |
| <b>Tabla 36</b> | <b>Análisis univariante de las variables del estudio en función de los EIG</b>                   | <b>139</b> |
| <b>Tabla 37</b> | <b>Análisis univariante de las variables del estudio en función de la CI</b>                     | <b>141</b> |
| <b>Tabla 38</b> | <b>Análisis multivariante de las variables significativas del donante en función de los EIG</b>  | <b>144</b> |
| <b>Tabla 39</b> | <b>Análisis multivariante de las variables significativas del receptor en función de los EIG</b> | <b>144</b> |
| <b>Tabla 40</b> | <b>Análisis multivariante de las variables significativas del donante en función de la CI</b>    | <b>145</b> |
| <b>Tabla 41</b> | <b>Análisis multivariante de las variables significativas del receptor en función de la CI</b>   | <b>146</b> |

## Figuras:

|                  |  |            |
|------------------|--|------------|
| <b>Figura 1</b>  | <b>Permanencia de los pacientes en LEQ en días (1993-2014).</b>  | <b>4</b>   |
| <b>Figura 2</b>  | <b>Evolución de LEQ en 2014.</b>   | <b>4</b>   |
| <b>Figura 3</b>  | <b>Evolución de la LEQ desde 1993 a 2014.</b>  | <b>5</b>   |
| <b>Figura 4</b>  | <b>Evolución de la edad media donantes hepáticos.</b>  | <b>6</b>   |
| <b>Figura 5</b>  | <b>Evolución edad del donante. RETH.</b>   | <b>7</b>   |
| <b>Figura 6</b>  | <b>Trasplantes de donante no convencional. Actividad 2014.</b>   | <b>17</b>  |
| <b>Figura 7</b>  | <b>Bipartición hepática.</b>   | <b>19</b>  |
| <b>Figura 8</b>  | <b>THDV de LHD y LHI respectivamente.</b>  | <b>21</b>  |
| <b>Figura 9</b>  | <b>Esquema del fenómeno isquemia-reperfusión.</b>  | <b>37</b>  |
| <b>Figura 10</b> | <b>Fase temprana del daño por IR mediada principalmente por las células de Kupffer.</b>                          | <b>39</b>  |
| <b>Figura 11</b> | <b>Fase tardía del daño por IR mediada principalmente por PMN.</b>   | <b>40</b>  |
| <b>Figura 12</b> | <b>Características y tipos de cardiocompresores LUCAS.</b>   | <b>51</b>  |
| <b>Figura 13</b> | <b>Tipo de cardiocompresor Autopulse.</b>  | <b>52</b>  |
| <b>Figura 14</b> | <b>Evolución de los trasplantes hepáticos con DDMC</b>   | <b>63</b>  |
| <b>Figura 15</b> | <b>Preparación ex vivo del pedículo hepático del donante.</b>  | <b>69</b>  |
| <b>Figura 16</b> | <b>Técnica de extracción hepática y anastomosis durante el implante (Técnica con preservación de vena cava).</b> | <b>69</b>  |
| <b>Figura 17</b> | <b>Caracterización del grupo a estudio con EIG.</b>  | <b>84</b>  |
| <b>Figura 18</b> | <b>Caracterización del grupo a estudio con CI.</b>   | <b>85</b>  |
| <b>Figura 19</b> | <b>Muestra a estudio.</b>  | <b>86</b>  |
| <b>Figura 20</b> | <b>Eventos isquémicos y su evolución.</b>  | <b>123</b> |
| <b>Figura 21</b> | <b>Tratamiento radiológico de los pacientes con CI.</b>  | <b>127</b> |
| <b>Figura 22</b> | <b>Evolución de los pacientes con CI.</b>  | <b>127</b> |
| <b>Figura 23</b> | <b>Curva de función de supervivencia actuarial del receptor.</b>   | <b>133</b> |
| <b>Figura 24</b> | <b>Curva de función de supervivencia actuarial del injerto.</b>  | <b>133</b> |
| <b>Figura 25</b> | <b>Curva de función de supervivencia actuarial del receptor en función de los EIG.</b>                           | <b>134</b> |
| <b>Figura 26</b> | <b>Curva de función de supervivencia actuarial del receptor en función de la CI.</b>                             | <b>135</b> |
| <b>Figura 27</b> | <b>Curva de función de supervivencia actuarial del injerto en función de los EIG.</b>                            | <b>136</b> |
| <b>Figura 28</b> | <b>Curva de función de supervivencia actuarial del injerto en función de la CI.</b>                              | <b>137</b> |

**Imágenes:**

|                 |  |           |
|-----------------|--|-----------|
| <b>Imagen 1</b> | <b>CTPH que muestra imagen de CI.</b>  | <b>42</b> |
| <b>Imagen 2</b> | <b>Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) que muestra imagen de CI.</b> | <b>43</b> |
| <b>Imagen 3</b> | <b>Colangio-RM que muestra imagen de CI</b>  | <b>44</b> |

# INDICE

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Resumen Tesis Doctoral .....</b>   | <b>IV</b> |
| <b>1. Introducción .....</b>  | <b>2</b>  |
| 1.1. El Trasplante hepático .....   | 2         |
| 1.2. Mortalidad en lista de espera.....   | 4         |
| 1.3. Donantes con criterios ampliados.....  | 5         |
| 1.3.1 Donantes de edad avanzada.....  | 6         |
| 1.3.2 Donantes con esteatosis hepática (EH).....  | 10        |
| 1.3.3 Donantes con serología positiva para el VHC .....   | 12        |
| 1.3.4 Donantes con anticuerpos frente al antígeno del core del VHB .....                            | 13        |
| 1.3.5 Donantes con neoplasia .....  | 15        |
| 1.3.6 Injertos con patología benigna subyacente.....  | 15        |
| 1.4. Donantes no convencionales.....  | 17        |
| 1.4.1 TH con injerto procedente de bipartición hepática .....                                       | 18        |
| 1.4.2 TH con injerto procedente de donante vivo.....  | 20        |
| 1.4.3 TH secuencial o en dominó .....   | 23        |
| 1.4.4 TH con donantes después de muerte cardiocirculatoria .....                                    | 24        |
| 1.5. Definición de donante después de muerte cardiocirculatoria.....                                | 25        |
| 1.6. Clasificación de donantes después de muerte cardiocirculatoria .....                           | 26        |
| 1.7. Experiencia con donación controlada y no controlada en España.....                             | 29        |
| 1.7.1 Experiencia con donación no controlada en España.....   | 29        |
| 1.7.2. Experiencia con donación controlada en España .....  | 35        |
| 1.8. Lesiones de preservación en asistolia no controlada .....                                      | 37        |
| 1.8.1. Lesión por isquemia reperusión en donación no controlada .....                               | 37        |
| 1.9. Preservación en donantes después de muerte cardiocirculatoria .....                            | 50        |
| 1.9.2. Preservación intrahospitalaria .....   | 52        |
| 1.10. Resultados del trasplante en asistolia no controlada: Experiencias registradas en España..... | 56        |
| 1.10.1. Experiencia del Hospital Universitario Juan Canalejo. A Coruña.....                         | 56        |
| 1.10.2. Experiencia del Hospital Universitario Clinic. Barcelona .....                              | 58        |
| 1.10.3 Experiencia del Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.....                            | 59        |

|  |            |
|--|------------|
| 1.11. Guías y protocolos de asistolia no controlada en España: Documento de Consenso (2012) .....                | 62         |
| 1.11.1. Situación de la donación DMC en España.....  | 62         |
| 1.11.2. Protocolo de activación de una donación de DDMC .....  | 63         |
| 1.11.3. Selección del donante .....  | 64         |
| 1.11.4. Técnica quirúrgica .....   | 65         |
| 1.11.5. Aspectos éticos y legales.....   | 70         |
| 1.12. Factores de riesgo asociados al fallo primario del injerto y a la colangiopatía isquémica en DDMC .....    | 73         |
| 1.13. Incidencia de colangiopatía isquémica, tratamiento y resolución en la DDMC no controlada y controlada..... | 76         |
| <b>2. Hipótesis de trabajo y objetivos .....</b>   | <b>80</b>  |
| <b>3. Material y métodos .....</b>   | <b>83</b>  |
| 3.1. Población de estudio .....  | 83         |
| 3.1.1. Definición y tamaño de la muestra .....   | 83         |
| 3.1.2. Criterios de inclusión y de exclusión .....   | 85         |
| 3.2. Diseño del estudio .....  | 87         |
| 3.3. Definición de las variables a estudio .....   | 88         |
| 3.3.1. Variables preoperatorias del receptor .....   | 88         |
| 3.3.2. Variables demográficas y antropométricas del donante .....  | 88         |
| 3.3.3. Variables de preservación del donante.....  | 89         |
| 3.3.4. Variables intraoperatorias .....  | 92         |
| 3.3.5. Variables del postoperatorio inmediato.....   | 92         |
| 3.3.6. Variables de seguimiento .....  | 93         |
| 3.5. Diagnóstico de colangiopatía isquémica.....   | 95         |
| 3.6. Indicación de tratamiento de la colangiopatía isquémica.....  | 97         |
| 3.7. Aspectos éticos .....   | 98         |
| 3.8. Análisis estadístico .....  | 99         |
| 3.8.1. Estadística descriptiva .....   | 99         |
| 3.8.2. Estadística analítica .....   | 99         |
| 3.8.3. Programa informático.....   | 101        |
| 3.8.4. Diseño estadístico del estudio.....   | 101        |
| <b>4. Resultados .....</b>   | <b>104</b> |
| 4.1. Análisis de las variables preoperatorias del receptor .....   | 104        |
| 4.2. Análisis de las variables genéricas del donante .....   | 106        |

|  |            |
|--|------------|
| 4.3. Análisis de las variables de preservación del donante .....     | 108        |
| 4.3.1. Biopsias de Tiempo 0 .....                                    | 108        |
| 4.3.2. Analíticas de preservación .....                              | 109        |
| 4.3.3. Tiempos de preservación .....                                 | 110        |
| 4.3.4. Tiempos de isquemia .....                                     | 111        |
| 4.3.5. Parámetros medidos durante la PRN.....                        | 112        |
| 4.4. Resultados del trasplante hepático con donantes DMC.....        | 117        |
| 4.4.1. Transfusión intraoperatoria de sangre y hemoderivados.....    | 117        |
| 4.4.2. Evolución de la función postrasplante del injerto .....       | 118        |
| 4.4.3. Seguimiento. Complicaciones .....                             | 120        |
| 4.4.4. Análisis de la supervivencia global .....                     | 132        |
| 4.4.5. Análisis de la supervivencia estratificada del receptor ..... | 134        |
| 4.4.6. Análisis de la supervivencia estratificada del injerto.....   | 135        |
| 4.4.7. Análisis univariante .....                                    | 137        |
| 4.4.8. Análisis multivariante .....                                  | 143        |
| <b>5.- Discusión .....</b>   | <b>148</b> |
| <b>6.- Conclusiones .....</b>  | <b>174</b> |
| <b>7. Bibliografía .....</b>   | <b>176</b> |

## **Resumen Tesis Doctoral**

### **Introducción:**

El aumento de pacientes en lista de espera de trasplante hepático (LETH) y la escasez de órganos de que disponemos para TH, hace que cada vez más se utilicen a nivel mundial órganos procedentes de donación después de muerte cardiocirculatoria (DDMC), con el fin de aumentar el número de pacientes que se trasplantan al año y disminuir así la mortalidad en LETH.

Los estudios con donación en asistolia no controlada son muy limitados, pero se ha evidenciado un aumento en el número de complicaciones isquémicas (fallo primario del injerto y colangiopatía isquémica) cuando se utilizan este tipo de órganos.

### **Hipótesis:**

Existen determinados factores relacionados con la DDMC Maastrich tipo II cuya asociación o no pudiera correlacionarse con el desarrollo de complicaciones atribuibles a fenómenos isquémicos, como el fallo primario del injerto o la colangiopatía isquémica. La identificación de estos factores, con valor predictivo en cuanto a la evaluación pre y postoperatoria de estos injertos y receptores, ha de constituir una valiosa herramienta para la selección de donantes útiles y para la predicción de posibles complicaciones.

### **Objetivos:**

1. Analizar y determinar las variables tanto de los donantes como de los receptores que influyen en la aparición posterior de eventos isquémicos.
2. Describir los resultados postrasplante a corto y medio plazo obtenidos en los receptores de injertos hepáticos procedentes de donantes a corazón parado y su correlación con las complicaciones debidas al daño isquémico.



**Material y métodos:**

Desde enero de 2006 a septiembre de 2013 se han realizado en el Hospital 12 de Octubre, 65 trasplantes hepáticos procedentes de DDMC tipo 2 de Maastricht. El seguimiento mínimo de los pacientes trasplantados fue de 10 meses.

Se incluyen dentro del estudio aquellos pacientes trasplantados con este tipo de injertos en el Hospital Universitario 12 de Octubre. Se analizan los pacientes que han desarrollado algún evento isquémico grave (EIG) (n=20) o colangiopatía isquémica (CI) en su evolución (n= 15).

Para ello se ha definido como EIG al desarrollo de fallo primario del injerto (FPI) o CI en los pacientes trasplantados del estudio. Se ha definido FPI como la no recuperación de la función hepatocelular que obliga a retrasplante urgente y CI al conjunto de alteraciones caracterizadas por estenosis y dilataciones a nivel de árbol intrahepático o confluencia biliar, en la ausencia de trombosis o estenosis de la arteria hepática.

Se ha realizado el análisis descriptivo de todas las variables del estudio, así como un análisis comparativo de esas mismas variables y se han contrastado con las variables cualitativas EIG y CI.

**Resultados:**

Tras analizar todas las variables del donante y del receptor de este estudio, se ha objetivado que existen ciertos parámetros que se comportan como factores de riesgo de desarrollo de EIG y CI en los pacientes trasplantados con DDMC. Estos parámetros son: el tiempo desde la PCR a la RCP avanzada, el flujo y la oxemia media dentro de la PRN, la transfusión de concentrados de hematies al donante durante la PRN, la transfusión durante el trasplante de plasma fresco congelado y la AP en el 1DPO. Se adjuntan además el resultado de las variables que han resultado significativas cuando han sido contrastadas con las variables EIG y CI en el análisis univariante.

| <b>ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO EN FUNCIÓN DE LOS EIG</b> |           |                               |              |
|--|-----------|-------------------------------|--------------|
| <b>Variables</b>   | <b>N</b>  | <b>Odss ratio (IC al 95%)</b> | <b>p</b>     |
| <b>T de PCR a RCP básica</b>   | 47        | 1,191 (1,025 -1,383)          | <b>0,023</b> |
| <b>T de PCR a RCP avanzada</b>   | 65        | 1,109 (1,021-1,204)           | <b>0,014</b> |
| <b>Tiempo de isquemia total</b>  | <b>58</b> | <b>1,010 (1,001-1,019)</b>    | <b>0,022</b> |
| <b>Flujo medio en PRN</b>  | 59        | 0,998 (0,997-1,000)           | <b>0,007</b> |
| <b>Flujo final en PRN</b>  | 59        | 0,999 (0,998-1,000)           | <b>0,029</b> |
| <b>Oxemia final en PRN</b>   | 61        | 0,987 (0,974-1,000)           | <b>0,045</b> |
| <b>Kaliemia final en PRN</b>   | 58        | 1,724 (1,155- 2,572)          | <b>0,007</b> |
| <b>Kaliemia media en PRN</b>   | 58        | 1,741 (1,060-2,857)           | <b>0,028</b> |
| <b>Kaliemia pico en PRN</b>  | 58        | 1,694 (1,035-2,773)           | <b>0,036</b> |
| <b>Transfusión hematies en PRN</b>   | 61        | 1,000 (1,000-1,003)           | <b>0,031</b> |
| <b>Biopsia de Tiempo 0</b>   | 55        | 3,729 (1,099-12,649)          | <b>0,037</b> |
| <b>Transfusión PFC en receptor</b>   | 65        | 1,058 (1,009-1,109)           | <b>0,019</b> |
| <b>Transfusión hematies en receptor</b>  | 65        | 1,051 (1,000-1,105)           | <b>0,048</b> |
| <b>AP 1DPO</b>   | 64        | 0,959 (0,925-0,995)           | <b>0,026</b> |

**ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LAS VARIABLES SIGNIFICATIVAS DEL DONANTE EN FUNCIÓN DE LOS EIG**

| Variables                   | N  | Odss ratio (IC al 95%) | p Valor      |
|-----------------------------|----|------------------------|--------------|
| Flujo medio en PRN          | 59 | 0,998 (0,996-0,999)    | <b>0.006</b> |
| T de PCR a RCP avanzada     | 59 | 1,107 (1,000-1,226)    | <b>0.050</b> |
| Oxemia media en PRN         | 59 | 0,973 (0,952-0,995)    | <b>0,018</b> |
| Transfusión hematies en PRN | 59 | 1,002 (1,000-1,004)    | <b>0,032</b> |

**ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LAS VARIABLES SIGNIFICATIVAS DEL RECEPTOR EN FUNCIÓN DE LOS EIG**

| Variables                        | N  | Odss ratio (IC al 95%) | p Valor      |
|----------------------------------|----|------------------------|--------------|
| Transfusión PFC en receptor      | 56 | 1,220 (1,044-1,427)    | <b>0,012</b> |
| Transfusión hematies en receptor | 56 | 0,808 (0,671-0,974)    | <b>0,025</b> |
| AP 1DPO                          | 56 | 0,937 (0,887-0,990)    | <b>0,021</b> |

**ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO EN FUNCIÓN DE LA CI**

| Variables                   | N  | Odss ratio (IC al 95%) | p Valor      |
|-----------------------------|----|------------------------|--------------|
| T de PCR a RCP básica       | 41 | 1,247 (1,055-1,475)    | <b>0,009</b> |
| T de PCR a RCP avanzada     | 57 | 1,159 (1,047-1,282)    | <b>0,004</b> |
| T de PCR a entrada en bomba | 56 | 1,063 (1,008-1,121)    | <b>0,023</b> |
| Oxemia final en PRN         | 53 | 0,983 (0,967-0,998)    | <b>0,031</b> |
| Kaliemia final en PRN       | 52 | 1,172 (1,106- 2,651)   | <b>0,016</b> |
| Transfusión hematíes en PRN | 53 | 1,001 (1,000-1,003)    | <b>0,051</b> |
| Biopsia de Tiempo 0         | 47 | 4,550 (1,090-18,987)   | <b>0,037</b> |
| Transfusión PFC en receptor | 57 | 1,057 (1,001-1,115)    | <b>0,045</b> |

**ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LAS VARIABLES SIGNIFICATIVAS DEL DONANTE EN FUNCIÓN DE LA CI**

| Variables                   | N  | Odss ratio (IC al 95%)     | p Valor      |
|-----------------------------|----|----------------------------|--------------|
| T de PCR a RCP avanzada     | 51 | <b>1,143 (1,019-1,282)</b> | <b>0,023</b> |
| Oxemia media en PRN         | 51 | <b>0,970 (0,945-0,996)</b> | <b>0,022</b> |
| Transfusión hematíes en PRN | 51 | <b>1,002 (1,000-1,004)</b> | <b>0,047</b> |

**ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LAS VARIABLES SIGNIFICATIVAS DEL RECEPTOR EN FUNCIÓN DE LA CI**

| Variables                        | N  | Odss ratio (IC al 95%) | p Valor      |
|----------------------------------|----|------------------------|--------------|
| Transfusión PFC en receptor      | 54 | 1,204 (1,030-1,408)    | <b>0,019</b> |
| Transfusión hematíes en receptor | 54 | 0,827 (0,684-1,000)    | <b>0,050</b> |
| AP 1DPO                          | 54 | 0,939 (0,889-0,991)    | <b>0,023</b> |

## **Conclusiones:**

Existen diversos parámetros en el TH con DDMC que pueden ser factores predictivos de desarrollar fenómenos isquémicos en el receptor de estos órganos. Estos parámetros podrían ser de gran ayuda a la hora de determinar la posible validez de estos injertos, así como seleccionar aquellos pacientes que van a requerir un seguimiento más estrecho de cara a detectar precozmente posibles complicaciones.

La CI es la complicación biliar más frecuente y grave que ocurre en estos pacientes, aunque no compromete necesariamente la supervivencia del paciente o del injerto y las tasas de resolución de la misma con tratamiento intervencionista son elevadas.

## **Doctoral Thesis Summary**

### **Introduction:**

The increasing number of patients on the waiting list for liver transplantation and the organ shortage lead to an increasing use worldwide of donor after cardiocirculatory death (DCD) in order to increase the number of liver transplant patients and reduce mortality in the waiting list.

Studies with uncontrolled donation after cardiac death (DCD) is limited, but it has been observed an increased number of ischemia related complications, such as primary nonfunction (PNF) and ischemic cholangiopathy (IC), when these organs are used.

### **Hyphotesis:**

There are certain factors related to DCD Maastricht category II, which could be correlated with development of ischemic events, such as PGF or IC. Identification of these factors may have a predictive value in order to assess recipients and grafts function, before and after transplantation. It could be very useful not only for selecting donors but also to predict future complications.

### **Objectives:**

1. To analyze donors and recipient variables that could influence in the development of ischemic events.
2. To describe short and medium term liver transplantation results when uncontrolled DCD grafts are used, and to rule out the association between the use of these grafts and the appearance of recipients complications due to ischemic damage.

### **Patients and Methods:**

From January 2006 to September 2013 65 Orthotopic Liver Transplantation from Maastricht category 2 DCD were performed at 12 de Octubre Hospital.

Minimum follow up was 10 months.

In this study there were included those patients who were transplanted on with DCD. There were analyzed patients who suffered from severe ischemic events (SIE) (n=20) or IC (n= 15) during follow up. SIE was defined as the development of PNF or IC in the study recipients. PNF was defined as the failure to recover hepatocellular function requiring urgent retransplantation. IC was defined as the presence of biliary tree stenosis and dilatation in the absence of hepatic artery thrombosis or stenosis.

A descriptive analysis was performed with all the study variables. Then, a comparative analysis was performed using every variable and comparing it with both study groups (SIE and IC)

### **Results:**

Having analyzed all donors and recipients variables, it has been observed that there are certain parameters that behave as risk factors for development SIE and IC in patients transplanted with uncontrolled DCD. These parameters are: Time from cardiorespiratory arrest to cardiopulmonary resuscitation, mean flow, partial pressure of oxygen and blood cells transfusion within normothermic regional perfusion, plasma transfusion during liver transplantation and prothrombin activity.

The variables that have shown a significant relationship between the development of SIE and IC are listed in the tables below.

| UNIVARIATE ANALYSIS FOR THE DEVELOPMENT OF SIE |    |                      |              |
|--|----|----------------------|--------------|
| Variable                                       | N  | Odss ratio (95% CI)  | p value      |
| Time from CA to CPR                            | 47 | 1,191 (1,025 -1,383) | <b>0,023</b> |
| Time from CA to advance CPR                    | 65 | 1,109 (1,021-1,204)  | <b>0,014</b> |
| Total ischemia time                            | 58 | 1,010 (1,001-1,019)  | <b>0,022</b> |
| Average flow in NRP                            | 59 | 0,998 (0,997-1,000)  | <b>0,007</b> |
| Final flow in NRP                              | 59 | 0,999 (0,998-1,000)  | <b>0,029</b> |
| Final PO2 in NRP                               | 61 | 0,987 (0,974-1,000)  | <b>0,045</b> |
| Final potassium in NRP                         | 58 | 1,724 (1,155- 2,572) | <b>0,007</b> |
| Average potassium in NRP                       | 58 | 1,741 (1,060-2,857)  | <b>0,028</b> |
| Potassium peak in NRP                          | 58 | 1,694 (1,035-2,773)  | <b>0,036</b> |
| Blood transfusion in NRP                       | 61 | 1,000 (1,000-1,003)  | <b>0,031</b> |
| Time 0 biopsy                                  | 55 | 3,729 (1,099-12,649) | <b>0,037</b> |
| Recipient`s plasma transfusion                 | 65 | 1,058 (1,009-1,109)  | <b>0,019</b> |
| Recipient`s blood transfusion                  | 65 | 1,051 (1,000-1,105)  | <b>0,048</b> |
| Prothrombin activity 1ºPD                      | 64 | 0,959 (0,925-0,995)  | <b>0,026</b> |



**MULTIVARIATE ANALYSIS FOR THE DEVELOPMENT OF SIE  
DONOR'S VARIABLE**

| <b>Variables</b>                   | <b>N</b> | <b>Odss ratio (IC al 95%)</b> | <b>p Value</b> |
|------------------------------------|----------|-------------------------------|----------------|
| <b>Average flow in NRP</b>         | 59       | 0,998 (0,996-0,999)           | <b>0.006</b>   |
| <b>Time from CA to advance CPR</b> | 59       | 1,107 (1,000-1,226)           | <b>0.050</b>   |
| <b>Average PO2 in NRP</b>          | 59       | 0,973 (0,952-0,995)           | <b>0,018</b>   |
| <b>Blood transfusion in NRP</b>    | 59       | 1,002 (1,000-1,004)           | <b>0,032</b>   |

**MULTIVARIATE ANALYSIS FOR THE DEVELOPMENT OF SIE  
RECIPIENT'S VARIABLE**

| <b>Variables</b>                      | <b>N</b> | <b>Odss ratio (IC al 95%)</b> | <b>p Value</b> |
|---------------------------------------|----------|-------------------------------|----------------|
| <b>Recipient's plasma transfusion</b> | 56       | 1,220 (1,044-1,427)           | <b>0,012</b>   |
| <b>Recipient's blood transfusion</b>  | 56       | 0,808 (0,671-0,974)           | <b>0,025</b>   |
| <b>Prothrombin activity 1ºPD</b>      | 56       | 0,937 (0,887-0,990)           | <b>0,021</b>   |

**UNIVARIATE ANALYSIS FOR THE DEVELOPMENT OF IC**

| Variable                       | N  | Odss ratio (95% CI)  | p value      |
|--------------------------------|----|----------------------|--------------|
| Time from CA to CPR            | 41 | 1,247 (1,055-1,475)  | <b>0,009</b> |
| Time from CA to advance CPR    | 57 | 1,159 (1,047-1,282)  | <b>0,004</b> |
| Time from CA to NRP start      | 56 | 1,063 (1,008-1,121)  | <b>0,023</b> |
| Final PO2 in NRP               | 53 | 0,983 (0,967-0,998)  | <b>0,031</b> |
| Final potassium in NRP         | 52 | 1,172 (1,106- 2,651) | <b>0,016</b> |
| Blood transfusion in NRP       | 53 | 1,001 (1,000-1,003)  | <b>0,051</b> |
| Time 0 biopsy                  | 47 | 4,550 (1,090-18,987) | <b>0,037</b> |
| Recipient's plasma transfusion | 57 | 1,057 (1,001-1,115)  | <b>0,045</b> |

**MULTIVARIATE ANALYSIS FOR THE DEVELOPMENT OF IC.  
DONOR'S VARIABLE**

| Variables                   | N  | Odss ratio (95% CI) | p value      |
|-----------------------------|----|---------------------|--------------|
| Time from CA to advance CPR | 51 | 1,143 (1,019-1,282) | <b>0,023</b> |
| Average PO2 in NRP          | 51 | 0,970 (0,945-0,996) | <b>0,022</b> |
| Blood transfusion in NRP    | 51 | 1,002 (1,000-1,004) | <b>0,047</b> |

**MULTIVARIATE ANALYSIS FOR THE DEVELOPMENT OF IC.  
RECIPIENT'S VARIABLE**

| Variables                      | N  | Odss ratio (95% CI) | p value      |
|--------------------------------|----|---------------------|--------------|
| Recipient's plasma transfusion | 54 | 1,204 (1,030-1,408) | <b>0,019</b> |
| Blood transfusion in NRP       | 54 | 0,827 (0,684-1,000) | <b>0,050</b> |
| Prothrombin activity 1ºPD      | 54 | 0,939 (0,889-0,991) | <b>0,023</b> |

## **Conclusions:**

There are several parameters in liver transplant when uncontrolled DCD are used that may be ischemic damage predictors in liver recipients. These parameters could be helpful in the decision of using or not these grafts as well as selecting patients who will require closer follow up in order to detect early postoperative complications.

Ischemic colangiopathy is the most frequent and serious bile complication that occur in liver transplant recipient transplanted on with DCD, although not necessarily affects patient and graft survival and high resolution rates are achieved when radiological treatment is performed.

# 1.- INTRODUCCIÓN

---

## 1. Introducción

### 1.1.El Trasplante hepático

El desarrollo del trasplante hepático (TH) ha tenido lugar durante el siglo XX. Las técnicas de cirugía vascular descritas por Alexis Carrel y aplicadas por el mismo al trasplante experimental constituyeron la base para que la mayoría de los órganos fueran alotrasplantados en el ser humano. El trasplante hepático comienza a ser mencionado en la literatura mundial hacia 1955. Se trataba de cirugías experimentales que realizaban en animales y que permitían diseñar protocolos quirúrgicos que hicieron posible la sistematización posterior del TH en el hombre. En 1960, en Estados Unidos se habían hecho ya 111 trasplantes hepáticos en perros. Estos trasplantes experimentales ofrecían unas supervivencias medias de unos 5-10 días, tiempo en que se producía el rechazo y destrucción del órgano.

Entre 1959 y 1962 se llevaron a cabo los 6 primeros trasplantes renales en humanos. El primero por Joseph Murray, en Boston, y después por los grupos de Jean Hamburger y Rene Kuss, en París.

Inicialmente el rechazo se trataba de evitar con la aplicación de radiación total del cuerpo del paciente a dosis subletales. También se utilizaron inicialmente drogas mielotóxicas como el metotrexate, hasta que posteriormente se comenzó a utilizar con estos fines la 6-mercaptopurina que mejora significativamente la supervivencia de los pacientes trasplantados <sup>(1)</sup>.

El 1 de marzo de 1963, Thomas E. Starzl, que desde los años 1950 realizaba trasplantes experimentales en animales, lleva a cabo el primer TH humano (Denver, Colorado) <sup>(2)</sup>.

Desde ese momento y durante los siguientes veinte años, dos equipos pioneros, uno americano liderado por Starzl y otro europeo liderado por R. Calne fueron superando las barreras técnicas e inmunológicas del TH <sup>(3)</sup>.

No sería hasta 1983 cuando se considera que el TH había dejado de ser una práctica experimental para convertirse en una realidad clínica, aceptándose como el tratamiento de elección para muchas hepatopatías irreversibles, al conseguir una supervivencia al año superior al 65% <sup>(4)</sup>. Esta evolución se debió fundamentalmente a tres hechos imprescindibles:

- a) la introducción en la clínica de la ciclosporina A;
- b) el avance de las técnicas quirúrgicas y anestésicas;
- c) un mejor conocimiento de la historia natural de las enfermedades hepáticas, que permite elegir el momento adecuado para realizar el TH <sup>(5)</sup>.

A partir de los años 80, los programas de TH se fueron implantando en numerosos centros de distintos países, fundamentalmente en Estados Unidos y Europa.

En España, el primer trasplante hepático se realizó en el Hospital de Bellvitge, Barcelona, en 1984 y actualmente ya son 26 los centros con programas activos de TH.

En nuestro país, según los datos publicados por el Registro Español de Trasplante hepático (RETH) en 2013, la supervivencia actuarial del receptor y del injerto hepático al año del procedimiento es del 85,1% y 78,1%, respectivamente <sup>(6)</sup>.

El número de trasplantes hepáticos realizados desde 1984 en España ha ido aumentando de forma progresiva. Pese al incremento también progresivo de donaciones anuales, éstas resultan cada vez más insuficientes debido al incremento proporcionalmente mayor de potenciales receptores, por lo que el número de pacientes en lista de espera de trasplante hepático (LETH) cada vez es mayor, con el consiguiente incremento de la mortalidad en dicha lista. Esto obliga a actualizar periódicamente las indicaciones y contraindicaciones del TH así como a utilizar la mayor fuente posible de órganos en nuestro medio.

## 1.2. Mortalidad en lista de espera

España tenía el día 1 de enero de 2014, 633 pacientes en lista de espera de trasplante hepático (LETH). Durante todo el 2014 se incluyen en LETH un total de 1398 pacientes, lo que supone un total de 2031 pacientes. Se excluyen 208 pacientes de LEQ durante todo este año.

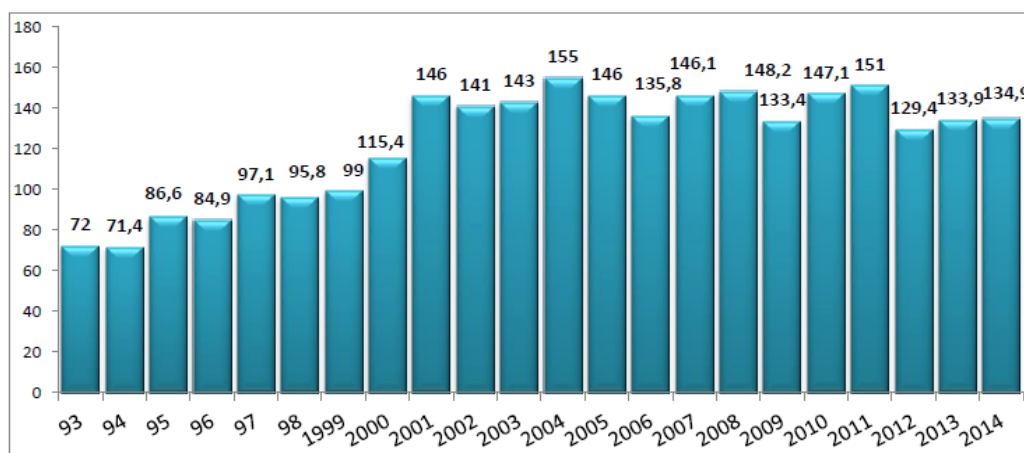


Figura 1: Permanencia de los pacientes en LEQ en días (1993-2014) (7).

Noventa y siete pacientes fallecen en el 2014 esperando un trasplante hepático (TH), lo que supone una mortalidad anual en LETH del 4,8% <sup>(7)</sup>, sin tener en cuenta los pacientes que fueron excluidos de la lista por progresión de sus enfermedades de base.



Figura 2: Evolución de LEQ en 2014 (7).

### 1.3. Donantes con criterios ampliados

El hecho de que cada vez haya más receptores en LEQ y menos donantes disponibles para TH, ha hecho que se amplíen los criterios para la utilización de órganos, que sin ser órganos ideales, reúnen las características necesarias para ser implantados.

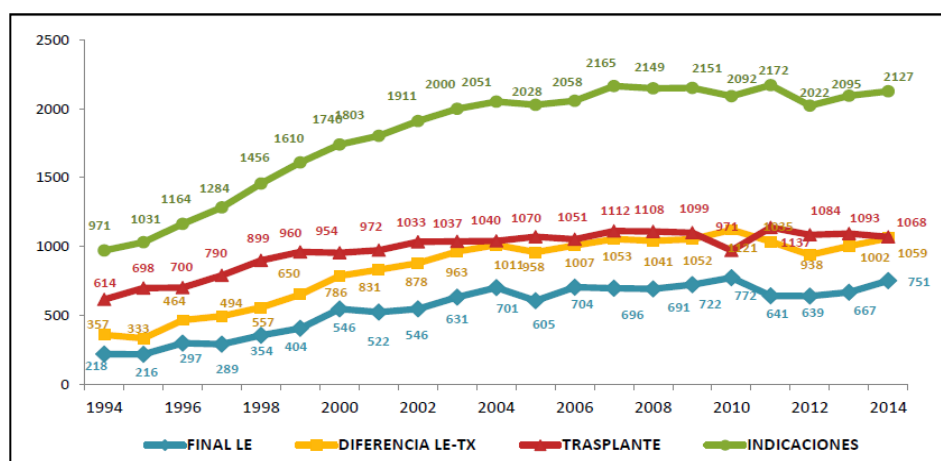


Figura 3: Evolución de la LEQ desde 1993 a 2014 (7).

No existe en la literatura un criterio unificado acerca de cuáles son los donantes que se definen como donantes con criterios expandidos. Sin embargo, en la reunión de consenso que tuvo lugar en París (2008) sobre los donantes con criterios extendidos en el trasplante hepático, se define a estos donantes, como aquellos que implican un riesgo mayor que los donantes de referencia. Este riesgo aumentado se manifiesta en el receptor, como un peor funcionamiento injerto, fallo primario del injerto o transmisión de enfermedades procedentes del injerto <sup>(8)</sup>.

En la última década la utilización de este tipo de órganos se ha incrementado significativamente tanto en España como en el resto de Europa y América. De forma paralela al incremento de implantes de hígados con criterios ampliados, ha aumentado la preocupación y la incertidumbre en el seno de los distintos equipos acerca de los resultados a largo plazo obtenidos con TH realizados utilizando este tipo de injertos.



En este sentido, en los últimos años son multitud los trabajos aparecidos en la literatura haciendo referencia a la utilización de donantes con criterios ampliados <sup>(9)</sup>. Asimismo, se han publicado guías de actuación elaboradas por distintos grupos de trabajo <sup>(10)</sup> e índices de riesgo (Donor Risk Index) <sup>(11)</sup>, con el objeto de valorar las ventajas e inconvenientes de realizar un TH con este tipo de órganos frente a la permanencia en lista de espera por un tiempo indeterminado aguardando un donante cuyas características se desconocen. Estos trabajos coinciden en señalar que, en última instancia, la decisión de implantar un órgano procedente de un donante con criterios ampliados, deberá ser valorada en función de las características del órgano en cuestión, del receptor al que estaría destinado y de su situación en la lista de espera.

A continuación, se desarrollan aquellos donantes con criterios extendidos más frecuentemente utilizados.

### 1.3.1 Donantes de edad avanzada

El límite de edad en la utilización de injertos para TH ha ido aumentando con el paso de los años a nivel mundial. En España, la edad media de los donantes hepáticos se ha incrementado a lo largo de los años, pasando de  $34,5 \pm 17$  años a  $61,3 \pm 15,4$  años, entre 1992 y 2013 <sup>(6)</sup>.

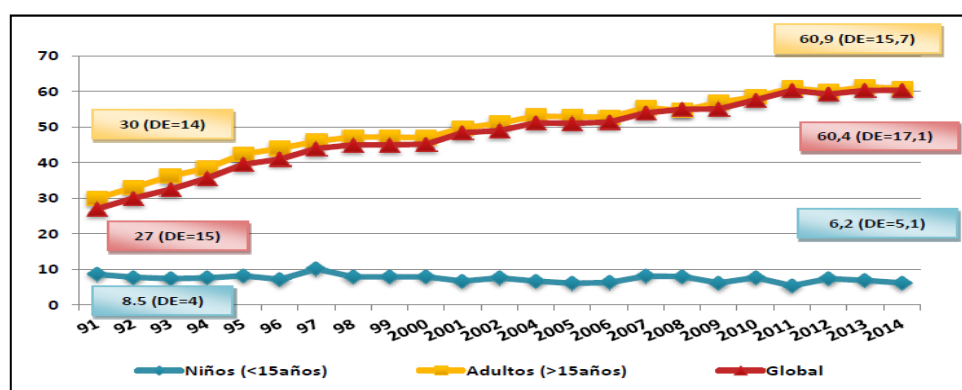
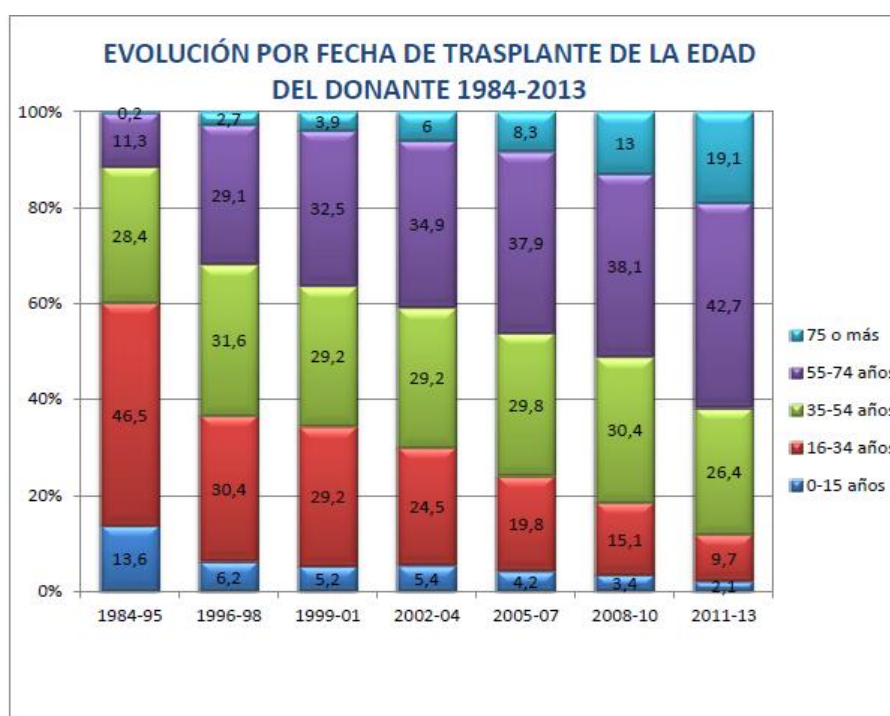


Figura 4: Evolución de la edad media donantes hepáticos (1991-2014) (7).

El hígado experimenta con el paso del tiempo un proceso de envejecimiento paralelo al del organismo en su conjunto, identificándose una serie de cambios morfológicos, hemodinámicos, histológicos y en la función de síntesis <sup>(8, 12,13)</sup>, que pueden condicionar su viabilidad en el receptor de TH. De tal forma que, a medida que se incrementa la edad del donante aumenta la prevalencia de esteatosis hepática, habiéndose comunicado un impacto negativo en la supervivencia del injerto a corto plazo cuando ambas condiciones, edad avanzada y esteatosis moderada o grave, están presentes <sup>(9)</sup>.



**Figura 5: Evolución edad del donante. RETH 2013 (6).**

Junto con estos cambios a nivel hepático, el incremento de la edad del donante se asocia una mayor prevalencia de arteriosclerosis, diabetes mellitus e hipertensión. La presencia de lesiones arteriales, tales como placas calcificadas en la arteria hepática, puede ser una fuente de complicaciones en el receptor del TH <sup>(10)</sup>. Sin embargo, la presencia de hipertensión y diabetes en el donante no ha demostrado tener un efecto negativo en los resultados <sup>(11)</sup>.

Otro punto a tener en cuenta en los donantes de edad avanzada es la mayor presencia de neoplasias no conocidas previamente, fundamentalmente originadas en próstata y riñón, lo que obliga a realizar una meticulosa exploración intraoperatoria por parte del cirujano que realiza la extracción.

Sin embargo, la controversia generada inicialmente acerca del límite de edad para la donación hepática parece haber quedado superada tras la publicación de varias series en las que la evolución y resultados del TH no estaban influenciados por la edad del donante <sup>(14-16)</sup>. Así, en los años 90 los hígados añosos se consideraban a partir de los donantes con 50 años o más, y actualmente se están valorando injertos septagenarios y octagenarios. De hecho, la mayoría de los autores han establecido que el uso de injertos septagenarios no es *per se* una contraindicación para su utilización en TH <sup>(12,13,17-21)</sup>, sino que estos hígados deberán ser seleccionados por un equipo de trasplante experto que evalúe además el receptor al que mejor le puede funcionar ese órgano <sup>(12)</sup>. De hecho, cuando se utilizan injertos hepáticos de > 70 años, se ha demostrado que los resultados del TH son similares a los obtenidos con injertos más jóvenes cuando las características del receptor y del injerto son las siguientes: receptores con una edad en torno a los 45 años y un IMC < a 35kg/m<sup>2</sup>, cuya indicación para TH sea la presencia de hepatocarcinoma o cirrosis secundaria a hepatopatía no VHC y que el tiempo de isquemia fría del injerto sea < 8h <sup>(16, 22)</sup>. Con respecto al uso de injertos octagenarios la experiencia a nivel mundial es mucho menor y más corta <sup>(12)</sup>. Sin embargo, en España el uso de estos órganos es cada vez mayor con el fin de aumentar los órganos disponibles para TH y disminuir la mortalidad en LETH.

Por otro lado, el análisis de los datos del RETH <sup>(5)</sup> demuestra que la supervivencia actuarial a 1 año utilizando injertos procedentes de donantes entre 60 y 90 años es tan solo ligeramente inferior a la obtenida cuando se compara con el implante de hígados procedentes de donantes entre 15 a 60 años. A 5 años, estas diferencias se incrementan. No obstante es

importante señalar que los receptores de estos injertos tienen una mayor prevalencia de hepatocarcinoma y VHC <sup>(23)</sup>.

Para conseguir un buen resultado con el uso de estos órganos y en general con órganos aóseos sin límite de edad, se han estudiado cuales son los mejores receptores y las mejores condiciones que deben reunir estos órganos para ser utilizados para trasplante <sup>(12)</sup>. Así las características que debe reunir el injerto son: función hepática normal, estancia en UCI < 72h, una isquemia fría < 8h, isquemia caliente < 1h, macroesteatosis < 30%, ausencia de aterosclerosis en la arteria hepática y ausencia de alteraciones histológicas en la biopsia hepática de tiempo 0. De la misma forma, las características que debe reunir el receptor son: No tener una cirrosis hepática en estado terminal o no tener una puntuación MELD muy elevada y no presentar una cirrosis de etiología VHC, puesto que la recidiva sobre el injerto es más precoz y grave en los hígados aóseos <sup>(24)</sup>.

Sin embargo, esta limitación a la hora de utilizar los órganos aóseos en pacientes con cirrosis VHC podría cambiar también en un futuro próximo, ya que los nuevos antivirales surgidos en el mercado para el tratamiento del VHC están suponiendo un aumento significativo en la tasa de respuesta al mismo con respecto al tratamiento convencional. Además los últimos antivirales lanzados al mercado, parecen no tener efectos adversos con el resto de medicación inmunosupresora <sup>(25,26)</sup>. De esta forma, en el 2014 se ha iniciado una nueva era de opciones terapéuticas, ya no solo para el paciente con VHC, sino para el paciente trasplantado por cirrosis secundaria al VHC con recidiva sobre el injerto <sup>(25,26)</sup>.

Por lo tanto, en la actualidad la edad avanzada no se considera una barrera para la donación, debiéndose valorar cada órgano de forma individualizada de acuerdo al estado funcional y estructural del órgano que va a ser implantado <sup>(27)</sup>, prestando especial atención a la existencia de otros factores de riesgo como la esteatosis y el tiempo de isquemia fría prolongado <sup>(28)</sup>.

### 1.3.2 Donantes con esteatosis hepática (EH)

El hígado graso pertenece al grupo de enfermedades de almacenamiento hepatocelular, que se caracterizan por el depósito de diversas sustancias, tanto en las células (hepatocitos, macrófagos, células de Ito) como en los canalículos biliares.

La esteatosis hepática es uno de los hallazgos más frecuentemente encontrados en las biopsias hepáticas <sup>(29)</sup> y en las autopsias <sup>(30)</sup>. Su incidencia real es muy difícil de determinar, puesto que esta lesión hepática puede no dar ninguna manifestación clínica ni analítica que sugiera su existencia <sup>(31,32)</sup>.

El aumento de donantes con EH, se ha producido de forma paralela al ya comentado incremento en la edad de los mismos <sup>(33)</sup>, así como a una mayor prevalencia de donantes con hipertensión arterial, diabetes mellitus y obesidad, todos ellos factores asociados a la presencia de esteatosis <sup>(34,35)</sup>.

La prevalencia de EH varía según distintas series. En donantes con muerte encefálica en el mundo occidental puede representar hasta un 26% <sup>(28)</sup> <sup>(36)</sup>. Otras series publican entre un 5 y un 21% de prevalencia de esteatosis hepática en la población general <sup>(37)</sup>. Actualmente esta prevalencia está aumentando, probablemente debido a los cambios alimentarios y al incremento progresivo de la obesidad en la población <sup>(38,39)</sup>.

Existen dos tipos de EH, macrovesicular y microvesicular <sup>(40)</sup>. La macroesteatosis o esteatosis macrovesicular se produce cuando las vacuolas son de enorme tamaño y desplazan el núcleo <sup>(41)</sup>, y la microesteatosis o esteatosis microvesicular, cuando el acúmulo es en pequeñas vesículas que incluso pueden escapar al examen con microscopio óptico. Por ello, es necesario para diagnosticarla el empleo de tinciones adecuadas en cortes congelados <sup>(42)</sup>.

En la microesteatosis, los lípidos se acumulan en pequeñas vacuolas o gotas microscópicas y habitualmente su distribución es panacinar <sup>(43)</sup>.

En la macroesteatosis, las gotas intracelulares de lípidos deforman el hepatocito. En ocasiones, la gota de grasa se rompe al espacio extracelular, dando lugar a un lipogranuloma, donde los linfocitos y macrófagos tratan de digerir la grasa <sup>(40)</sup>. Se ha postulado que la liberación de la grasa a los sinusoides puede producir una obstrucción de la microcirculación, hemorragia focal y necrosis hepatocelular. Por este motivo, la EH macrovesicular es la más nociva para el injerto al provocar dichas alteraciones en la microcirculación intrahepática que provocan a su vez importantes alteraciones durante el proceso de preservación y reperusión del injerto <sup>(44,45)</sup>.

En la mayor parte de los casos de injertos con EH aparecen ambos tipos de esteatosis combinados en diferentes proporciones.

Cuantitativamente la EH se clasifica como leve si el porcentaje de hepatocitos grasos es inferior al 30%; moderada si oscila entre el 30 y 60%, o grave si más del 60% de los hepatocitos están afectados <sup>(46)</sup>.

Aunque la microesteatosis intensa se ha relacionado con una disfunción inicial del injerto, la postura más aceptada globalmente es que no implica riesgo de fallo primario del injerto (FPI), ni afecta a la supervivencia por lo que estos hígados pueden ser utilizados <sup>(47)</sup>. La intensidad de la macroesteatosis si se correlaciona, sin embargo, con el riesgo de fallo primario y con el grado de disfunción hepática postrasplante <sup>(48,49, 50- 52)</sup>.

Los injertos que plantean dudas en cuanto a su viabilidad para la realización de un TH son los que presentan EH moderada. De tal forma que, aunque el empleo de órganos con EH moderada suele asociarse con similares tasas de supervivencia del paciente, se han documentado tasas superiores de fallo primario del injerto (13% frente a 3%) <sup>(53,54)</sup>. Por ello, deberían considerarse válidos solo los órganos con esteatosis moderada en ausencia de otros factores de riesgo conocidos <sup>(48, 49, 55)</sup>.

### 1.3.3 Donantes con serología positiva para el VHC

En España durante el año 2013 se extrajeron de donante cadáver un total de 1401 hígados para trasplante, de los que finalmente se implantaron 1055. De todos estos órganos extraídos solamente 13 presentaron una serología positiva para VHC. De ellos, se implantaron 6, lo que supone un 0.6% del total de los injertos implantados <sup>(6)</sup>.

La utilización de órganos procedentes de donantes VHC+ en receptores VHC+ se sustenta fundamentalmente en varios hechos fundamentales aceptados por la comunidad científica:

- Una de las causas más frecuentes de trasplante hepático a nivel mundial es la insuficiencia hepática terminal secundaria a la infección por el VHC. Sin embargo, la reinfección del hígado implantado por el VHC es prácticamente universal y su evolución a cirrosis más rápida que en enfermos inmunocompetentes <sup>(56, 57, 58, 59)</sup>.
- Existía una incertidumbre inicial acerca del posible efecto perjudicial de la discordancia de genotipos entre donante y receptor, que se ha disipado, ya que se ha comprobado que los receptores en los que el genotipo del donante se vuelve dominante asocian una recidiva de la enfermedad más leve <sup>(60)</sup>. Además, siempre que el genotipo 1 esté presente, ya sea en el donante o en el receptor, se vuelve dominante <sup>(60,61)</sup>.
- Aunque en la mayoría de las series publicadas el número de pacientes es escaso, no se han encontrado diferencias a corto plazo en la evolución de los receptores de injertos VHC+ frente a los que receptores de injertos VHC- <sup>(61,62)</sup>.
- Se ha comprobado en series de pacientes trasplantados con injertos procedentes de donantes VHC+, que existe un porcentaje para VHC que no presenta replicación vírica real <sup>(62)</sup>.

- Los injertos hepáticos procedentes de donantes VHC+ únicamente se deben utilizar en receptores VHC+ y es necesario realizar una biopsia hepática durante el proceso de donación para descartar hígados con fibrosis o hepatitis <sup>(63)</sup>.
- Además de realizar en el donante un análisis serológico con anticuerpos frente al VHC a modo de cribado inicial pretrasplante, se debe realizar posteriormente un análisis más específico de detección del ARN viral en el suero del donante, ya que en un porcentaje alto de casos este análisis ulterior es negativo, lo que implica que no existe una replicación vírica real <sup>(62)</sup>.
- También es recomendable realizar un protocolo de seguimiento que incluya la realización de biopsias seriadas para monitorizar la posible progresión de la enfermedad viral en el injerto.

Si evaluamos el impacto de la utilización de los donantes VHC+ tenemos que hacer una mención especial al posible cambio que se va a producir en un futuro inmediato con la respuesta al tratamiento de los nuevos fármacos antivirales. Por un lado, los nuevos fármacos permitirán que el porcentaje de donantes VHC+ disminuya, así como el porcentaje de receptores VHC+, y por otro lado, que la utilización de estos órganos sea más segura a la hora de poder iniciar un tratamiento eficaz en el receptor de este tipo de órganos <sup>(25,26)</sup>.

Con todo ello, y dados los buenos resultados obtenidos según la literatura parece seguro sumar esta fuente de órganos al resto de estrategias desarrolladas hasta el momento, para aumentar el número de injertos disponibles para trasplante <sup>(62)</sup>.

#### **1.3.4 Donantes con anticuerpos frente al antígeno del core del VHB**

El principal riesgo asociado a la utilización de injertos anti-HBc+ es el desarrollo de hepatitis B *de novo* en el receptor, que puede alcanzar el 70% si el receptor no tiene anticuerpos frente al VHB, pero es del 0-18% si el



receptor tiene anti-HBs y/o anti-HBc<sup>(63)</sup>. Por tanto, está contraindicada la realización de un TH ante la presencia de ADN-VHB+ determinado por PCR en el donante cuando se asocia a una serología anti-HBs-/anti-HBc- (naïve) del receptor en el momento del trasplante.

No obstante, se ha observado que la administración profiláctica de lamivudina de forma aislada o asociada a inmunoglobulina específica frente al virus B (IGHB), puede llegar a eliminar el riesgo de transmisión de la infección por VHB. Incluso algunos autores han defendido la utilización combinada de injertos VHC+ y anti-HBc+, destacando que la profilaxis con lamivudina y/o IGHB ofrece un sustancial beneficio en la supervivencia.

De forma general y de acuerdo con la bibliografía publicada, los injertos anti-HBc+ han sido implantados, hasta el momento, en receptores con anticuerpos frente al VHB, asociando profilaxis con antivirales y/o inmunoglobulina específica en función del riesgo<sup>(63)</sup>. Los nuevos antivirales están cambiando las pautas de profilaxis que se han aplicado hasta el momento actual.

Los resultados del TH utilizando órganos procedentes de donantes anti-HBc+ en receptores con cirrosis VHB no afecta a la supervivencia de paciente e injerto. Sin embargo, sin tratamiento profiláctico el riesgo de recidiva de la enfermedad es 2.5 veces superior<sup>(63-65)</sup>. Los receptores ideales para un órgano anti-HBc+ son aquellos pacientes con cirrosis VHB en los que se ha iniciado tratamiento frente al VHB antes de recibir el injerto y que éste será mantenido en el postrasplante.

Las estrategias encaminadas a la optimización de los resultados utilizando este tipo de hígados exigen la vacunación de los pacientes en lista de espera para TH y un adecuado emparejamiento donante-receptor, que permita unas mejores tasas de supervivencia de injerto y paciente.

### 1.3.5 Donantes con neoplasia

La utilización de donantes con historia previa de enfermedad neoplásica ha sido regulada dentro de nuestro ámbito, mediante un documento de consenso editado por la ONT y la Comisión de Trasplantes del Consejo de Europa al objeto de evitar la transmisión tumoral con el trasplante <sup>(66)</sup>.

En el momento actual se considera que los pacientes con antecedentes de neoplasias malignas pueden ser donantes de órganos siempre que hayan transcurrido al menos 10 años desde que se trató el tumor con intención curativa. Sin embargo, pacientes afectados de cáncer de mama, melanoma cutáneo y sarcoma de partes blandas son excluidos ya que estas neoplasias pueden presentar progresiones lentas y recidivar después de 10 años de ser tratados. Existen una serie de tumores de crecimiento local y bajo riesgo de metástasis que no contraindican la donación. Entre ellos se encuentran carcinomas cutáneos (basocelular y espinocelular de pequeño tamaño), carcinoma *in situ* de cérvix uterino, tumores del SNC (excepto glioblastoma y meduloblastoma) y carcinoma de células renales inferior a 4 cm.

Ante situaciones en las que el hallazgo de la neoplasia se produzca de forma casual durante la evaluación del donante o durante la extracción del hígado, la utilización del injerto estará supeditada a la posibilidad de obtener un diagnóstico histopatológico certero que corrobore la naturaleza de la neoplasia. El análisis patológico de las lesiones halladas debe ser exhaustivo y la utilización del donante debe someterse a los anteriores criterios de aceptación.

### 1.3.6 Injertos con patología benigna subyacente

Las referencias a la utilización de injertos con tumoraciones hepáticas benignas son escasas y recogen comunicaciones de casos aislados.

Los quistes simples hepáticos se presentan en un 5% de la población y suelen ser lesiones únicas que por sí solas no contraindican la donación. Deben ser valorados en función de su tamaño y localización. Existe la posibilidad de realizar fenestraciones de los mismos antes del implante del injerto. Aunque no hay datos al respecto, la poliquistosis hepática múltiple bilobar con quistes superiores a 5 cm de diámetro podría contraindicar la aceptación del injerto <sup>(67)</sup>.

La presencia de hemangiomas hepáticos en principio no contraindica la aceptación del hígado para trasplante. Por lo general, suelen ser únicos y de un tamaño inferior a 4 cm, no debiéndose realizar maniobra alguna sobre la lesión salvo que se presente una rotura espontánea de la misma, en cuyo caso debe ser enucleada.

Ante la presencia de lesiones hepáticas sugestivas de adenomas o hiperplasia nodular focal, debe procederse de forma sistemática a su extirpación y posteriormente al estudio histológico de la pieza, antes de la aceptación del injerto. El tipo y extensión de la resección que debe realizarse y la presencia de un cirujano experimentado son factores que determinarán la posibilidad de utilización del injerto.

Los pacientes con lesiones hepáticas traumáticas susceptibles de ser considerados como donantes son aquellos que presentan lesiones de menor magnitud, fundamentalmente las lesiones grado I y II de la clasificación de la American Association for the Surgery of Trauma <sup>(68)</sup>. Durante el proceso de evaluación del injerto se ha de prestar especial interés en conseguir la hemostasia del parénquima hepático lesionado y evaluar y reparar la posible presencia de fugas biliares. También se debe valorar la existencia de áreas devascularizadas que pueden condicionar la aparición de zonas de isquemia en el parénquima hepático tras el implante, lo que puede condicionar la aceptación del mismo.

### 1.4. Donantes no convencionales

Los injertos no convencionales son, según la clasificación de la Organización Nacional de Trasplantes <sup>(58)</sup> <sup>(69)</sup>, aquellos que no obedecen a una ampliación de los criterios de selección de donante cadavéricos en muerte encefálica. En España se han realizado 71 trasplantes no convencionales durante el año 2014 (21 procedentes de donante vivo, 32 de donantes en asistolia, 12 split y 6 trasplantes de donante dominó). Este tipo de trasplantes han representado un 6,6% del total de implantes realizados en este año. Entre ellos se incluyen:

- TH con injerto procedente de bipartición hepática o *split*.
- TH con injerto procedente de donante vivo.
- TH secuencial o *en dominó*.
- TH con injerto procedente de donante después de muerte cardiocirculatoria.

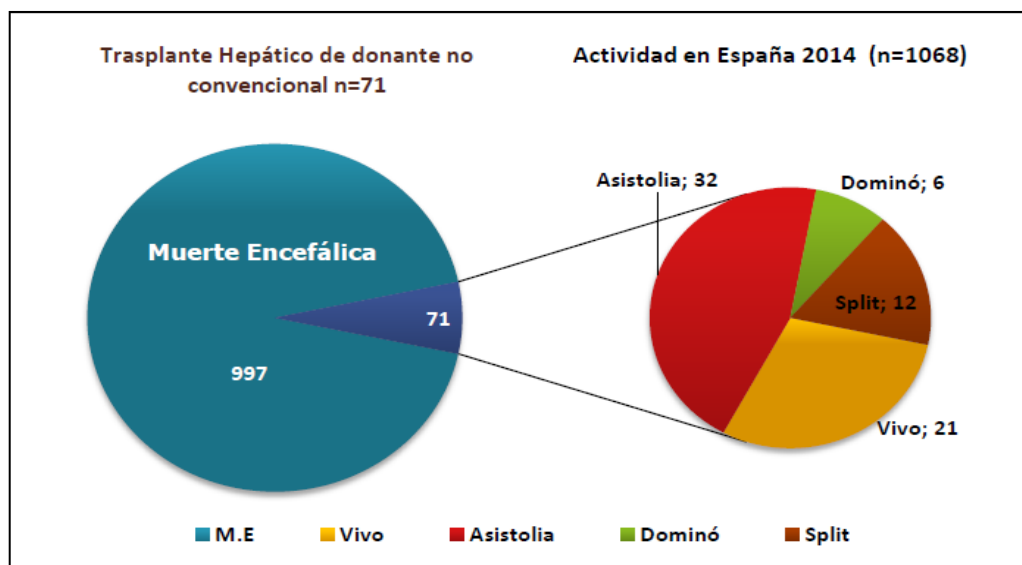


Figura 6: Trasplantes de donante no convencional. Actividad 2014.

### 1.4.1 TH con injerto procedente de bipartición hepática

El estudio anatómico de hígado iniciado por Couinaud en 1957 permitió reconocer la naturaleza segmentaria del hígado tal y como se concibe en la actualidad, lo que posibilita obtener dos injertos hepáticos válidos a partir de un único donante. Por otro lado, la gran reserva funcional del hígado sano hace que un 30-40 % de la masa hepática sea suficiente para suplir temporalmente las necesidades del organismo. Estos dos hechos junto a la enorme capacidad regenerativa que posee el hígado, que lleva a un crecimiento del injerto implantado hasta alcanzar la masa hepática normal en unas semanas, posibilitan la realización de trasplantes con injertos parciales.

La clave principal de esta técnica es la sección adecuada del parénquima hepático, de manera que se preserven tanto las estructuras vasculares como las biliares, lo que posibilitará el implante posterior y el correcto funcionamiento de cada uno de los injertos. En ambos es preciso garantizar un volumen apropiado y una funcionalidad correcta.

Se han descrito dos técnicas para realizar la partición hepática:

- Sección *ex situ*: en la que la partición se realiza una vez que el hígado ha sido extraído del donante y se lleva a cabo en la cirugía de banco <sup>(70)</sup>.
- Sección *in situ*: se realiza durante la extracción del injerto que será mantenido con soporte hemodinámico hasta la finalización de la extracción.



**Figura 7: Bipartición hepática *in situ*.**

Tanto una como otra técnica presentan una serie de ventajas y desventajas que las hacen más susceptibles de ser empleadas por grupos con distinta experiencia, posición geográfica o volumen de procedimientos realizados. No obstante, se ha demostrado que la técnica *in situ*, elimina el prolongado tiempo de isquemia empleado en la partición *ex situ* y presenta una menor incidencia de complicaciones del tracto biliar, sangrado postoperatorio e isquemia del segmento IV <sup>(71)</sup>.

En 1988 se publicó el primer caso de trasplante hepático *split*, injertando el lóbulo hepático derecho a un adulto y el izquierdo a un receptor pediátrico <sup>(70)</sup>. Un año más tarde, Bismuth realizó por primera vez un trasplante a dos receptores adultos a partir de un único hígado <sup>(72)</sup>. Las primeras series de trasplante hepático split fueron publicadas por Broelsch en 1990 <sup>(73)</sup>. En estas series iniciales los resultados fueron significativamente inferiores al trasplante de hígado entero: la tasa de supervivencia a 3 años fue del 67% en los niños y del 20% en los adultos.

Sin embargo, en los últimos años, el refinamiento de la técnica quirúrgica, así como la mejor selección de pacientes, han permitido mejorar las tasas de supervivencia de paciente e injerto y disminuir el número de complicaciones postoperatorias hasta situarlas en cifras comparables al trasplante de hígado entero. Actualmente se considera que la bipartición hepática es una opción segura y válida para trasplantar un receptor pediátrico y un adulto <sup>(74-79)</sup>.

Aunque existen algunas discrepancias entre grupos de trasplante, las condiciones más aceptadas para determinar si es posible realizar un trasplante tipo split son:

- Variables dependientes del donante: edad inferior a 50 años, mínima comorbilidad asociada, no antecedentes de enfermedad ni daño hepático, perfil hepático normal o mínimamente alterado, estancia en UCI inferior a 5 días, estabilidad hemodinámica sin requerimiento de drogas vasoactivas, hígado de aspecto macroscópico normal.
- Variables dependientes del receptor: receptor del lóbulo izquierdo de bajo peso (<60 Kg.), relación entre peso del injerto y peso del receptor próxima al 1 %, trasplante en situación no urgente, trasplante primario.

El principal problema para la expansión del trasplante tipo *split* entre dos adultos es la obtención de injertos con un adecuado tamaño en relación con el peso de ambos receptores. Es difícil encontrar receptores adultos del lóbulo hepático izquierdo que presenten un tamaño suficientemente pequeño para poder realizar con garantías el trasplante. El riesgo del síndrome de *small for size* o fracaso hepático post-trasplante por el pequeño volumen hepático trasplantado es especialmente alto en estos casos, sobre todo cuando existe gran hipertensión portal.

Una buena opción para este tipo de trasplantes es la utilización del lóbulo hepático izquierdo en receptores infantiles. Esta es la opción que utiliza en muchos casos el equipo de cirujanos de TH del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid <sup>(80)</sup>.

#### **1.4.2 TH con injerto procedente de donante vivo**

El trasplante hepático de donante vivo (THDV) surge como un intento de solucionar la escasez de órganos adecuados para los receptores

pediátricos, que motivaba una mortalidad en lista de espera del 30-40% <sup>(81-83)</sup>. El primer THDV con éxito fue realizado por Strong <sup>(84)</sup> en Australia, y la primera serie fue publicada por Broelsch et al <sup>(85)</sup> incluyendo 20 THDV realizados sobre receptor pediátrico.

El éxito obtenido en el receptor infantil permitió la reproducción del THDV en el paciente adulto <sup>(86-88)</sup>. La expansión de esta técnica en el adulto fue impulsada principalmente en Asia, donde, por razones culturales y religiosas el concepto de muerte cerebral se admite con dificultad, por lo que la disponibilidad de injertos de cadáver es mínima o inexistente. Este procedimiento se extendió rápidamente a Europa y América, para tratar de solventar el problema de la mortalidad en lista de espera.

Tras unos primeros resultados desalentadores debidos fundamentalmente al fenómeno de *small for size*, ya que en estos implantes en adultos se utilizaba el lóbulo hepático izquierdo, se realizó el primer THDV utilizando lóbulo hepático derecho realizado por el grupo de la Universidad de Kyoto <sup>(77) (89)</sup>, con lo que el número de procedimientos realizados experimentó un crecimiento exponencial.

Globalmente, se considera que aquellos pacientes candidatos a recibir un THDV deben cumplir los requisitos generales para ser incluidos en lista de espera para TH. Sin embargo, existe cierta controversia ya que algunos autores consideran que este tipo de trasplante podría permitir extender las indicaciones de trasplante en determinadas etiologías <sup>(90)</sup>.

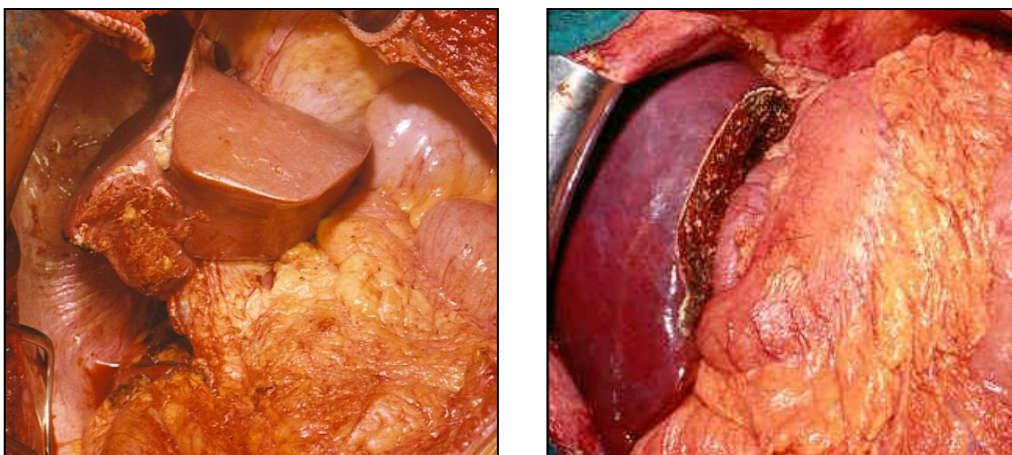


Figura 8: THDV de LHD y LHI respectivamente.



La implantación del sistema MELD hace que se seleccionen como candidatos al THDV aquellos pacientes con puntuaciones intermedias de la lista de espera, ya que en ellos las posibilidades de recibir un órgano de un donante cadavérico son reducidas, a menos que su estado se deteriore. Este hecho supone una ventaja adicional en la distribución de los injertos, ya que diversos estudios ponen de manifiesto que los resultados del THDV empeoran a medida que aumenta la puntuación MELD <sup>(91)</sup>, así como la ausencia de un beneficio claro para los pacientes cuando el MELD se sitúa por debajo de 15 <sup>(92)</sup>.

Serán considerados como posibles donantes aquellos sujetos que de forma voluntaria soliciten información sobre el procedimiento. Los requisitos mínimos que han de cumplirse para iniciar la evaluación incluyen, en el protocolo del nuestro grupo, tener una edad entre 18-55 años, un grupo sanguíneo idéntico o compatible con el receptor y un estado de salud aparentemente normal, así como la ausencia de enfermedades asociadas. La valoración del potencial donante se realiza bajo la premisa de garantizar al máximo la seguridad del donante y se lleva a cabo de forma secuencial. Una parte fundamental del estudio lo constituye la estimación del volumen hepático, puesto que un volumen insuficiente del injerto puede conllevar la aparición del ya mencionado síndrome de *small for size* que podría conducir a la pérdida del mismo. Actualmente, tanto la TAC helicoidal como los nuevos modelos de RM, permiten calcular el volumen total o parcial del hígado con gran fiabilidad <sup>(93-95)</sup>. Estas pruebas de imagen permiten conocer el volumen total del hígado del potencial donante, la cantidad de parénquima remanente tras la extracción y el tamaño del injerto que, de forma análoga a la bipartición hepática, debe representar entre el 0,8-1% del peso del receptor <sup>(96)</sup>. Junto con la estimación del volumen hepático, la TAC y la RM son claves para el adecuado conocimiento de la anatomía vascular del hígado del potencial donante, lo que permite asegurar el éxito y la seguridad de la intervención tanto en el donante como en el receptor <sup>(97, 98)</sup>. La RM añade una eficaz evaluación de la vía biliar, por lo que en la actualidad es la exploración de elección en la evaluación del potencial donante <sup>(99)</sup>.

La técnica quirúrgica, tanto en el donante como en el receptor, implica una elevada complejidad por lo que debe ser realizada por grupos experimentados de trasplante experimentados. Este procedimiento, presenta una serie de ventajas sobre el TH con donante cadáver ya que el THDV permite programar el procedimiento y reducir el tiempo de isquemia. Por otro lado, se trata de un procedimiento quirúrgico que no está exento de riesgos para el donante, con una morbilidad que varía en función de las series publicadas entre un 25% y un 47% <sup>(100,101)</sup>, siendo las complicaciones más frecuentes las asociadas con la vía biliar. En cuanto a la mortalidad del procedimiento, si bien es difícil de conocer por la falta de uniformidad en la recogida de datos, la última revisión publicada en la literatura a este respecto eleva a 33 los donantes fallecidos en todo el mundo como consecuencia, más o menos directa, de este proceso <sup>(102)</sup>.

#### **1.4.3 TH secuencial o en dominó**

El trasplante hepático en dominó (THD), es un trasplante secuencial en el cual un paciente con una hepatopatía crónica o tumor hepático recibe un órgano completo procedente de un donante vivo que presenta una enfermedad metabólica, el cual a su vez recibe un injerto procedente de un donante cadáver.

En la mayoría de los casos descritos en la literatura, la enfermedad metabólica es una Polineuropatía Amiloidótica Familiar (PAF) tipo I, aunque se han comunicado THD en pacientes con hiperoxaluria, enfermedad de la orina de jarabe de arce y amiloidosis de cadena  $\alpha$  del fibrinógeno <sup>(103)</sup>.

El paciente afecto de PAF posee un hígado anatómicamente normal, que produce una variante anómala de una proteína sérica denominada transtirretina, la cual al depositarse en los tejidos da lugar a la formación de una sustancia amiloide. Las manifestaciones clínicas consisten en una polineuropatía periférica y del sistema vegetativo que, tras su inicio en la tercera o cuarta década de la vida, causa la muerte del paciente al cabo de 10 o 12 años del comienzo de la sintomatología <sup>(104)</sup>. En estos pacientes el

TH interrumpe el curso de la enfermedad, estabiliza el deterioro e incluso permite cierta mejoría clínica.

El injerto obtenido de un donante afecto por PAF continua produciendo transtirretina anómala; sin embargo, dado que la historia natural de la enfermedad exige varias décadas para el inicio de las manifestaciones clínicas neurológicas, el riesgo de que éstas se presenten en receptores de edad avanzada es muy bajo. Tan solo se han descrito 2 casos aislados de desarrollo de polineuropatía antes de 10 años en receptores de TH secuencial <sup>(105,106)</sup>.

El primer trasplante de este tipo se realizó en 1995, desde entonces y hasta el 31 de Diciembre de 2013 se han recogido en el *Familial Amyloidotic Polineuropathy World Transplant Registry* un total de 2093 trasplantes hepáticos secuenciales <sup>(107)</sup>.

Los estudios publicados confirman que el trasplante hepático ofrece excelentes resultados a aquellos pacientes diagnosticados de PAF tipo 1, sin que la donación hepática presente una influencia negativa en términos de supervivencia, ya que la supervivencia de los donantes al año y a los cinco años es similar a la de los pacientes con PAF que no fueron donantes (91,8 y 88,4% frente a 90,5 y 84,2%) <sup>(107)</sup>.

#### **1.4.4 TH con donantes después de muerte cardiocirculatoria**

En el TH con injerto procedente de donantes después de muerte cardiocirculatoria (DMC) o donante en asistolia (DA), objeto del presente estudio, el injerto utilizado procede de sujetos en los que el diagnóstico de muerte se realiza en base al cese de la función cardiocirculatoria. Su definición y desarrollo se realizará en los puntos sucesivos del presente trabajo.

### **1.5. Definición de donante después de muerte cardiocirculatoria**

Se denomina donante en asistolia (DA) a aquel en el que el diagnóstico de muerte se realiza en base al cese de la función cardiocirculatoria, y no cerebral, como sucede en los donantes en muerte encefálica (DME).

En nuestro país la definición de muerte según criterios cardíacos está recogida en el Artículo 10.5 del Real Decreto 2070/1999 de 30 de diciembre de 1999 <sup>(108)</sup>, en el cual se regulan las actividades de obtención y utilización clínica de órganos humanos. Según el cual:

- El diagnóstico de muerte por criterios cardiorrespiratorios se basará en la constatación inequívoca de la ausencia de latido cardíaco, demostrado por la ausencia de pulso central o por trazado electrocardiográfico, y de ausencia de respiración espontánea, ambas situaciones durante un periodo no inferior a cinco minutos.
- La irreversibilidad del cese de las funciones cardiorrespiratorias se deberá constatar tras el adecuado periodo de aplicación de maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzada. Este periodo, así como las maniobras a aplicar se ajustarán dependiendo de la edad y circunstancias que provocaron la parada cardiorrespiratoria (PCR). En todo momento deberán seguirse los pasos especificados en los protocolos de reanimación cardiopulmonar (RCP) avanzada que periódicamente publican las sociedades científicas competentes.
- En los casos de temperatura corporal inferior a 32 °C se deberá recalentar el cuerpo antes de poder establecer la irreversibilidad de la parada y, por lo tanto, el diagnóstico de muerte.
- El equipo encargado del procedimiento de preservación o extracción sólo iniciará sus actuaciones cuando el equipo médico responsable del proceso de reanimación cardiopulmonar haya dejado constancia escrita de la muerte, con especificación de la hora del fallecimiento.

### **1.6. Clasificación de donantes después de muerte cardiocirculatoria**

Durante la primera conferencia internacional de DA organizado por Kootstra los días 30 y 31 de marzo de 1995, en Maastricht (Holanda) se describieron las bases que regulan este tipo de donación, y se definen cuatro categorías de donación después de muerte cardiocirculatoria (DMC) <sup>(109)</sup>:

- Tipo I: Fallecido antes de llegar al hospital con tiempo de asistolia conocido.
- Tipo II: Fallecido en el hospital tras maniobras de resucitación infructuosas.
- Tipo III: Fallecido tras retirada de ventilación mecánica en situaciones de gran daño neurológico irreversible.
- Tipo IV: Fallecido en muerte cerebral en el que la asistolia se produce antes de proceder a la extracción.

A su vez, estos cuatro tipos han sido encuadrados dentro de dos subgrupos: los “donantes no controlados” que incluyen el tipo I y II, y los “donantes controlados” que se refiere a los tipos III y IV, ya que la parada cardíaca ocurre en pacientes previamente ingresados en un Centro Hospitalario.

La clasificación de los donantes en asistolia definidas en Maastricht sigue siendo ampliamente utilizada en el ámbito internacional. Sin embargo, en España se considera que dicha clasificación no es muy precisa y no expresa con claridad la realidad del tipo de DA. Además de esto, la experiencia de los equipos que han evaluado los resultados postrasplante de pacientes trasplantados con donantes en asistolia no controlados ha puesto en evidencia la importancia de diferenciar la parada cardiorrespiratoria (PCR) que acontece en el entorno extrahospitalario y la que lo hace dentro del hospital. Por todo lo anterior, se ha considerado necesario consensuar la clasificación de los donantes en asistolia, aclarando las categorías Maastricht y adaptando dicha clasificación, de

manera que se adecúe a la realidad y experiencia del país. Sobre estas condiciones fue creada la clasificación de Maastricht modificada - Madrid 2011 <sup>(110)</sup>:

Asistolia No Controlada:

Tipo I: Fallecidos fuera del hospital:

Incluye víctimas de una muerte súbita, traumática o no, que ocurre fuera del hospital y que, por razones obvias, no son resucitadas. Ingresan con la finalidad de ser donantes de órganos.

Tipo II: Resucitación infructuosa:

Incluye pacientes que sufren una parada cardíaca inesperada y son sometidos a maniobras de reanimación que resultan no exitosas. Existen dos subtipos:

A. Extrahospitalaria:

La parada cardíaca ocurre en el ámbito extrahospitalario y es atendida por el servicio de emergencias extrahospitalario, quien traslada al paciente al hospital con maniobras de cardio-compresión y soporte ventilatorio.

B. Intrahospitalaria:

La parada cardíaca ocurre en el ámbito intrahospitalario, siendo presenciada por el personal sanitario, con inicio inmediato de maniobras de reanimación.

Asistolia Controlada:

Tipo III: A la espera de que se produzca una parada cardíaca:

Incluye pacientes con lesiones neurológicas severas que no cumplen criterios de ME a los que se aplica limitación del tratamiento de soporte vital tras el acuerdo entre el equipo sanitario y éste con los familiares o representantes del enfermo.

Tipo IV: Parada cardíaca en pacientes en muerte encefálica:

Incluye pacientes que sufren una parada cardíaca mientras se establece el diagnóstico de muerte encefálica o después de haber establecido dicho diagnóstico, pero antes de que sean llevados a quirófano. Es probable que primero se trate de restablecer la actividad cardíaca pero, cuando no se consigue, puede modificarse el proceso al de donación en asistolia.

## **1.7. Experiencia con donación controlada y no controlada en España**

### **1.7.1 Experiencia con donación no controlada en España**

En el año 1996 tiene lugar en España el desarrollo del Documento de Consenso sobre la Extracción de Órganos de Donantes en Asistolia que abordaba aspectos técnicos, éticos y legales de este tipo de donación <sup>(111)</sup>. Se abordan dos aspectos muy importantes en este nuevo documento. Por un lado se produce un cambio legislativo, dado que el Real Decreto (RD) del 22 de febrero de 1980 que desarrollaba la Ley Española de Trasplantes 30/1979, no hacía referencia a la donación tras el fallecimiento por criterios circulatorios y respiratorios. Por otro lado, este documento especificaba que por el momento no se desarrollaría la DA Maastricht tipo III en nuestro país.

En este contexto, la donación con donantes en asistolia en España, fundamentalmente la no controlada, se ha desarrollado en ciudades muy concretas de nuestro país. Una de las claves del éxito para el desarrollo de este tipo de donación ha sido la perfecta coordinación entre los servicios de emergencias extrahospitalarias y la logística interna de los centros hospitalarios. Hasta hace apenas unos años esta actividad se desarrollaba fundamentalmente en 4 centros hospitalarios: Complejo Hospitalario A Coruña- 061 Galicia; Hospital Clínico San Carlos de Madrid- SAMUR PC y SUMMA 112; Hospital Clinic de Barcelona- SEM; Hospital Universitario Doce de Octubre de Madrid- SUMMA 112 y SESCAM. La idea inicial de que la DA no controlada debía limitarse a localidades con una población mínima de 500.000 habitantes, por cuestiones de rentabilidad, se ha visto sin embargo cuestionada por la apertura de nuevos programas, como el del Hospital de San Joan de Alicante- SAMU Alicante y el Hospital Virgen de Las Nieves de Granada- EPES 061.

Los resultados en términos de donación y trasplante han sido extraordinarios. De forma lenta pero progresiva el número de DA y de trasplantes efectivos con estos órganos ha ido aumentando. Además se ha ido incorporando la actividad de trasplante pulmonar al renal y al hepático, por lo que cada vez son más centros los que utilizan este tipo de órganos



<sup>(110)</sup>. Es más, los resultados publicados por los equipos que utilizan este tipo de órganos son alentadores <sup>(112-116)</sup>.

#### **1.7.1.1. Colaboración con los servicios extrahospitalarios de Madrid en donación no controlada**

En la Comunidad de Madrid, el Servicio de Asistencia Municipal y Rescate (SAMUR PC) dependiente del Ayuntamiento de Madrid y el Hospital Clínico San Carlos pusieron en marcha el programa de DDMC en 1989 <sup>(117)</sup>. Desde el año 2002 el Servicio de Urgencia Médica de Madrid (SUMMA112) se integró en dicho protocolo y el número de DDMC se incrementó considerablemente, debido al claro aumento de población atendida.

En el año 2006, el Hospital Universitario 12 de Octubre también se integró en el programa, recibiendo pacientes únicamente del SUMMA112 <sup>(117)</sup>.

Tanto el Servicio de Asistencia Municipal y Rescate (SAMUR PC) como el Servicio de Urgencias Médicas de Madrid (SUMMA112) tienen instaurado en todos sus recursos sanitarios el programa de donación de órganos tras una muerte cardiaca en colaboración con los Hospitales Clínico San Carlos y 12 de Octubre de Madrid.

Si bien en ambos hospitales se reciben y trasplantan pacientes con DDMC, la donación hepática con este tipo de donantes se realiza únicamente en el Hospital Universitario 12 de Octubre.

Los programas de donación en asistolia que ponen en marcha estos servicios extrahospitalarios se basan en la obtención de órganos de pacientes que han sufrido una parada cardiaca irreversible <sup>(118)</sup>. Estos servicios de emergencias son los reclutadores de la mayoría de este tipo de donantes.

En España, todas las personas cuyas voluntades sobre la donación de órganos no se conocen son consideradas *a priori* como donantes de órganos <sup>(119)</sup>.

Cuando un paciente presenta una PCR irreversible (no responde a maniobras de resucitación avanzada) se procede a poner en marcha el protocolo de donante potencial siempre y cuando el paciente cumpla los criterios para valorar la extracción de sus órganos con fines de trasplante <sup>(120)</sup>. Estos criterios son:

- Cumplir las condiciones generales con respecto a las enfermedades neoplásicas, sistémicas o transmisibles.
- Edad comprendida entre 18 y 55 años (en algunos casos se admiten pacientes entre 55 y 60 años o bien pacientes pediátricos).
- Hora de parada conocida.
- Intervalo de tiempo desde que se ha producido la parada hasta que se han iniciado las maniobras de resucitación cardiopulmonar avanzada (RCPa) inferior a 15 min.
- Tiempo de llegada al hospital menor de 90 min desde la hora estimada de PCR.
- Causa de la muerte conocida o fácilmente diagnosticable, descartándose agresiones.
- Sin sospecha de lesiones sangrantes en abdomen y tórax.
- Aspecto externo sano, sin factores de riesgo para virus de la inmunodeficiencia humana.

La decisión de activar el protocolo de donación DMC corresponde al médico de la unidad asistencial. Ante la situación de PCR en pacientes que cumplen los criterios antes descritos y una vez completados los primeros 20 minutos de maniobras de RCP avanzada, siendo éstas infructuosas, se procede a la activación del protocolo <sup>(120)</sup>.

Una vez tomada la decisión, se comunica la existencia de un posible donante al centro coordinador de emergencias del SUMMA112/ SAMUR PC y desde ahí se activa al coordinador de trasplantes del hospital correspondiente. Una vez aceptado por éste, comienza el transporte desde la escena hasta la zona de recepción del hospital. Durante el traslado, el paciente debe permanecer con ventilación mecánica, perfusión de suero salino fisiológico y masaje cardíaco intermitente. El masaje cardíaco se realiza actualmente con cardiocompresores mecánicos.

Una vez activado el traslado, el coordinador de trasplantes comienza con las actuaciones intrahospitalarias, entre las que se incluye la petición de autorización al juzgado de guardia la canulación del paciente y mantenerlo en circulación extracorpórea. Hasta este punto no puede transcurrir más de 120 min <sup>(120)</sup>.

Posteriormente, se debe recabar información de los familiares directos y su consentimiento expreso para la donación, además de una segunda autorización al juzgado de guardia para la extracción de los órganos, debiéndose realizar ésta antes de los 240 min de la hora estimada de PCR <sup>(120)</sup>.

Una vez el donante entra en circulación extracorpórea se procede a retirar la cardiocompresión y la ventilación mecánica, terminando allí el papel de los servicios de emergencias extrahospitalarios.

### **1.7.1.2. Experiencia en trasplante hepático con donación no controlada**

Existen al menos tres centros en España con experiencia en el trasplante hepático con donación no controlada. Son varios los artículos publicados en la literatura mundial de los trasplantes realizados en estos hospitales que a continuación se resumen.

#### **El Hospital “Juan Canalejo” (La Coruña)**

Este hospital ha publicado una serie de pacientes trasplantados con donantes DMC no controlada (DMCNC) con resultados alentadores. Este tipo de donación se lleva realizando en este Hospital desde 1994, habiendo experimentado importantes cambios en la forma de preservación del injerto con el fin de mejorar sus resultados<sup>(114, 121)</sup>. Así, en 2008 publican una serie de 27 pacientes trasplantados con donantes DMCNC. A los 5 años de seguimiento la supervivencia actuarial del paciente y del injerto es del 62% y 49% respectivamente<sup>(114)</sup>. No han encontrado diferencias estadísticamente significativas cuando comparan la supervivencia de los pacientes trasplantados con donantes DMC (DDMC) con respecto a los trasplantados después de muerte encefálica (DME). Sin embargo, si han encontrado diferencias significativas en cuanto a la supervivencia del injerto, que es inferior en el caso de los trasplantados con DDMC (68% vs 49%)<sup>(114)</sup>. El FPI también es significativamente mayor en los trasplantados con DDMC, siendo el porcentaje de FPI del 18% frente al 3% de los trasplantados con DME. El porcentaje de colangiopatía isquémica (CI) de estos 27 pacientes es del 25%, frente al 2,3% de los trasplantados con DME<sup>(114)</sup>.

#### **El “Hospital Clinic” (Barcelona)**

Este hospital realiza este tipo de trasplantes desde el año 2002. Ya en 2007 publica la primera serie de pacientes trasplantados con DDMC. La serie constaba de 10 pacientes trasplantados desde 2002 a 2006<sup>(122)</sup>. La supervivencia actuarial del paciente y del injerto a un año del trasplante

es del 70% y 50% respectivamente. La supervivencia del paciente y del injerto de los trasplantados con donantes DME es del 80% y 75% respectivamente, aunque no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. La incidencia de FPI es del 10% y presentan a su vez un caso de CI, lo que supone una incidencia del 10%. Este caso de CI llega a resolverse tras dos tratamientos intervencionistas que requieren la colocación de una prótesis biliar <sup>(110)</sup>. En 2012 publican una serie ya más amplia, de 34 pacientes trasplantados con DDMC desde 2002 a 2011 <sup>(112)</sup>. La supervivencia actuarial del paciente y del injerto al año del trasplante es del 82% y 70% respectivamente. Al comparar la supervivencia de paciente e injerto trasplantado con donantes DME observan que al año ésta es de 90% y 87% respectivamente, encontrando diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia del injerto se refiere. No encontramos datos al respecto de la incidencia de FPI en la serie de 2012. Presentan un bajo índice de CI, siendo ésta del 8%. Fue diagnosticada en los primeros 3 meses postrasplante. Sin embargo, el 100% de los pacientes con CI requirieron retrasplante <sup>(112)</sup>.

### **El Hospital “Universitario 12 de Octubre” (Madrid)**

En 2009 se publica una serie de 20 pacientes trasplantados con DDMC desde enero de 2006 a diciembre de 2007 <sup>(115)</sup>. La supervivencia actuarial del paciente y del injerto al año del trasplante es del 85,5% y 80% respectivamente. Cuando lo comparan con la supervivencia del paciente e injerto procedente de donantes DME no obtienen diferencias estadísticamente significativas, siendo la supervivencia del 87,5% y 87,5% respectivamente. La incidencia de FPI es del 10% en esta serie. Solamente un paciente desarrolla CI en esta serie, lo que supone una incidencia del 5%, aunque tras varios tratamientos intervencionistas requiere ser retrasplanteado (100% de la casuística) <sup>(115)</sup>.

### **1.7.2. Experiencia con donación controlada en España**

El desarrollo de la Medicina en general, y de la Medicina Intensiva en particular, está haciendo que cada vez más pacientes se beneficien de tratamientos y procedimientos agresivos y que posteriormente sean candidatos para ingresar en las Unidades Intensivas. No sólo la edad de estos pacientes es cada vez mayor, sino que su gravedad y complejidad es también cada vez más elevada. Esto hace que cada vez pacientes más graves son sometidos a soporte vital que sustituyen o apoyan la función de distintos órganos y sistemas, tales como el respiratorio, renal y hemodinámico.

Cuando el estado de estos pacientes se deteriora hasta que se hace irreversible o irrecuperable, se procede de manera consensuada entre los profesionales y los familiares a retirar las medidas desproporcionadas, lo que se denomina limitación del esfuerzo terapéutico o LET. En la actualidad la mayoría de los pacientes que fallecen en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) lo hacen después de alguna forma de limitación del tratamiento de soporte vital (LTSV) que en muchos casos consiste en la extubación.

Estos pacientes pueden ser candidatos a donación de órganos en asistolia. La donación de órganos en PCR en este tipo de pacientes tiene la ventaja de que el fallecimiento suele ocurrir de forma previsible, en un espacio de tiempo relativamente corto, con un tiempo mínimo de isquemia caliente. Esto los diferencia de los donantes en asistolia no controlada., en los que la PCR se produce de forma imprevista y sin un conocimiento exacto de los tiempos de isquemia en algunos casos. Este tipo de DA controlada se denomina donación de Maastricht tipo III.

Desde la redacción del Documento de Consenso Español sobre la extracción de Órganos de Donantes en Asistolia en el año 1995 <sup>(111)</sup> y la reforma legal plasmada en el Real Decreto 2070/1999 <sup>(123)</sup>, se hizo posible que determinados centros hospitalarios desarrollaran programas de DA tipo

II y que éstos fueran un éxito. La obtención de órganos procedentes de donantes del grupo III de Maastricht quedó excluida en este Documento de Consenso, a la espera de otro tipo de resoluciones. En el transcurso de estos años, la evolución de la Medicina Intensiva ha hecho que la LTSV sea una práctica habitual en las unidades de críticos y este tipo de donantes sea una posible fuente de órganos cada vez más frecuente. La aparición de algunos proyectos aislados de donantes tipo III hace necesaria la elaboración de recomendaciones nacionales elaboradas por un equipo multidisciplinar donde todos los profesionales implicados en el proceso jueguen un papel fundamental. Las cuestiones éticas y logísticas exigen un marco ético-legal consensuado y que debe ser descrito rigurosamente en nuestro país <sup>(110)</sup>.

## 1.8. Lesiones de preservación en asistolia no controlada

### 1.8.1. Lesión por isquemia reperfusión en donación no controlada

#### 1.8.1.1. Isquemia

El fenómeno isquemia-reperfusión (FIR) es un proceso que aparece como consecuencia de la falta temporal de flujo sanguíneo y la posterior reperfusión con sangre oxigenada, y es común a todos los trasplantes de órgano sólido.

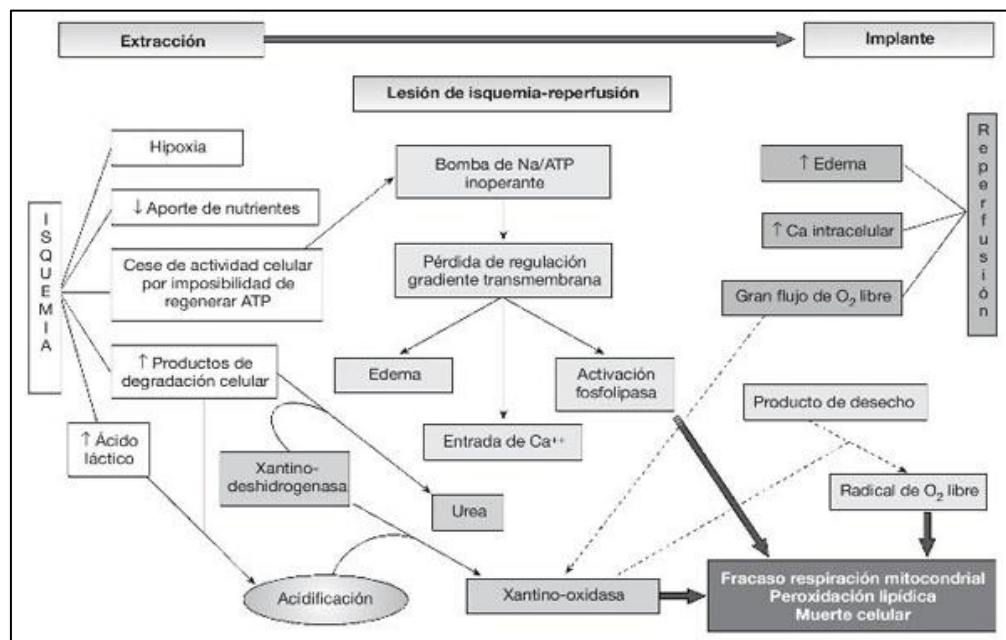


Figura 9: Esquema del fenómeno isquemia-reperfusión.

En condiciones de isquemia prolongada ocurren cambios funcionales que incluyen:

- La disminución de la fosforilación oxidativa y de las bombas de membrana dependientes de ATP, con la consiguiente entrada de calcio, sodio y agua a la célula;
- El catabolismo del ATP que lleva a la acumulación de hipoxantina con generación de especies reactivas del O<sub>2</sub> (EROS) con la reentrada del O<sub>2</sub>;



- La promoción de la expresión de productos génicos proinflamatorios (moléculas de adhesión de leucocitos, citoquinas) y agentes bioactivos (endotelina, tromboxano A<sub>2</sub>) a nivel endotelial;
- La represión de los productos de algunos genes protectores [óxido nítrico sintasa (NOS) constitutiva, trombomodulina] y agentes bioactivos [prostaciclina, óxido nítrico ( $\cdot$ NO)]<sup>(124)</sup>.
- De esta forma se puede observar que la isquemia induce un estado proinflamatorio que hará al tejido más vulnerable durante el proceso de reperfusión.

El daño hepático secundario a la isquemia reperfusión (IR) se puede dividir en dos fases bien caracterizadas:

- Fase precoz o aguda: que comprende desde el inicio de la reperfusión hasta la tercera o cuarta hora. Está asociada a la activación de las células de Kupffer con producción de EROS, la activación de factores del complemento y el reclutamiento y activación de linfocitos residentes<sup>(125-127)</sup>. Además, durante la isquemia y/o la reperfusión inicial, se producen cambios a nivel de la microcirculación del tejido que llevan a áreas que no se perfunden, aun después del reestablecimiento del flujo al órgano, fenómeno que se conoce como no-reflujo<sup>(128)</sup>. Estos cambios incluyen aumento del volumen celular con protrusión al lumen de los vasos, adherencia de los leucocitos al endotelio, agregación plaquetaria, acumulación de fluido intracelular y vasoconstricción<sup>(114) (126)</sup>. La alteración que ocurre a nivel de la microcirculación podría ser el fenómeno inicial que llevaría al no-reflujo, con liberación de citoquinas proinflamatorias, formación de tapones sinusoidales con neutrófilos y otras células, e inducción de un estado de estrés oxidativo. Este fenómeno parece estar mediado por la lesión del endotelio sinusoidal y el desbalance entre las

moléculas vasodilatadoras y vasoconstrictoras, como endotelina (ET) y el óxido nítrico (NO) que se producen en el proceso de IR.

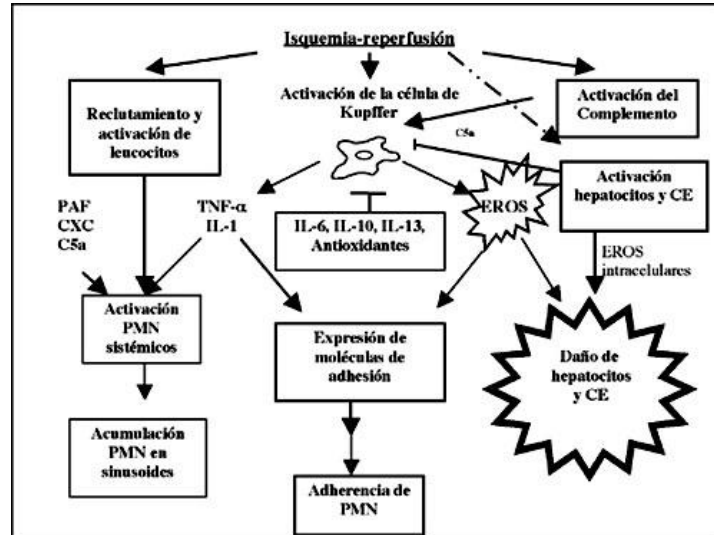


Figura 10: Fase temprana del daño por IR mediada principalmente por las células de Kupffer.

- Fase tardía o subaguda: comprende desde la sexta hasta las 24 h posteriores y es dependiente de la llegada, infiltración y activación de linfocitos polimorfonucleares (PMN) <sup>(127)</sup>. En esta fase, las citoquinas proinflamatorias, principalmente el factor de necrosis tumoral-α (TNF-α), la interleuquina (IL)-6 e IL-1, quimioquinas y factores del complemento liberados durante la reperfusión temprana son los responsables del reclutamiento de PMN <sup>(125)</sup>. La infiltración de PMN en el hígado perpetúa y amplifica el daño por la liberación adicional de mediadores como EROS, TNF-α y proteasas <sup>(129,130)</sup>.

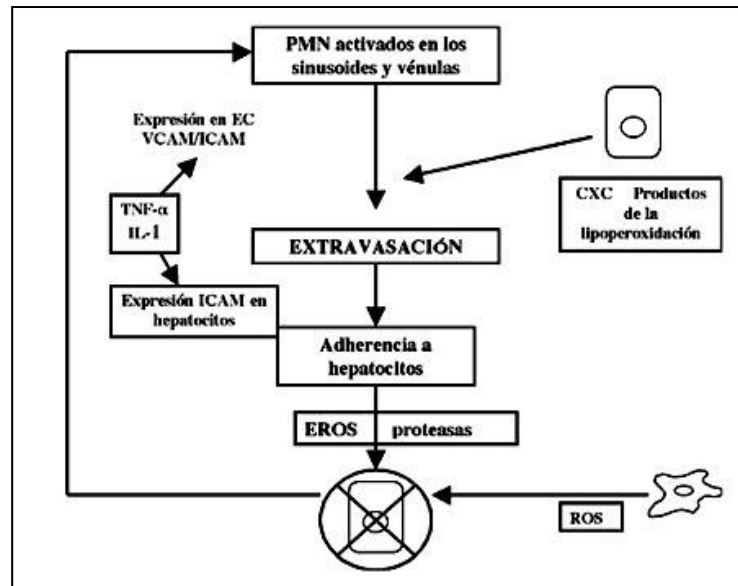


Figura 11: Fase tardía del daño por IR mediada principalmente por PMN.

El daño tisular resultante del FIR se denomina lesión de isquemia-reperfusión (LIR).

El injerto procedente de donación después de muerte cardiocirculatoria presenta una mayor susceptibilidad a este daño, dado que el estrés isquémico añadido, con la consecuente depleción energética, y acúmulo de metabolitos nocivos, altera la capacidad celular para corregir esta situación.

En el daño que sufre el tejido hepático de los donantes DMCNC durante el proceso de donación e implante, se diferencian 3 periodos claramente definidos <sup>(131)</sup>:

- Isquemia Caliente en el Donante: Es el periodo de tiempo comprendido desde que se produce la PCR hasta que se inicia la perfusión con la solución de preservación. A su vez puede subdividirse <sup>(132)</sup>:
  - Periodo entre la PCR y el inicio de las maniobras de RCP avanzada. Habitualmente se consideran potenciales donantes aquellos en los que este periodo no supera los 15 minutos.

- Periodo de RCP avanzada. Varía en función de las consideraciones realizadas por el equipo reanimador. No obstante, nunca es inferior a 30 minutos.
  - Periodo de observación. Una vez suspendidas las maniobras de reanimación, ha de comprobarse la ausencia de actividad cardiorrespiratoria espontánea, como mínimo, 5 minutos.
  - Periodo de mantenimiento del donante. Es la fase del proceso en la que se realizan todas las maniobras encaminadas a mantener la viabilidad de los órganos hasta una eventual extracción quirúrgica de los mismos.
- Isquemia Fría: Es el periodo de tiempo que transcurre entre la perfusión con las soluciones de preservación a 4 °C hasta la reperfusión del órgano tras ser implantado.
  - Isquemia Caliente del Receptor: Es el periodo de tiempo comprendido entre la finalización de la preservación fría y la reperfusión del órgano (equivalente al tiempo de anastomosis).

El entendimiento de los mecanismos productores de la lesión por isquemia-reperfusión, así como también de los mediadores de dicha lesión es muy importante. Este fenómeno puede llevar a una lesión del injerto que puede variar desde una lesión leve que provocará una disfunción inicial, hasta un daño importante que puede llevar a una mala función primaria del injerto con pérdida de la viabilidad del mismo. En ocasiones, estas lesiones se manifiestan más tardíamente, produciendo alteraciones difusas de todo el árbol biliar del injerto produciendo lo que se conoce hoy día como colangiopatía isquémica.

#### **1.8.1.1.1. Colangiopatía isquémica**

La colangiopatía isquémica (CI) se define como un conjunto de trastornos caracterizados por múltiples estenosis difusas del árbol biliar,

en la ausencia de trombosis o estenosis de la arteria hepática, secundario a un flujo sanguíneo alterado <sup>(133,134)</sup>.

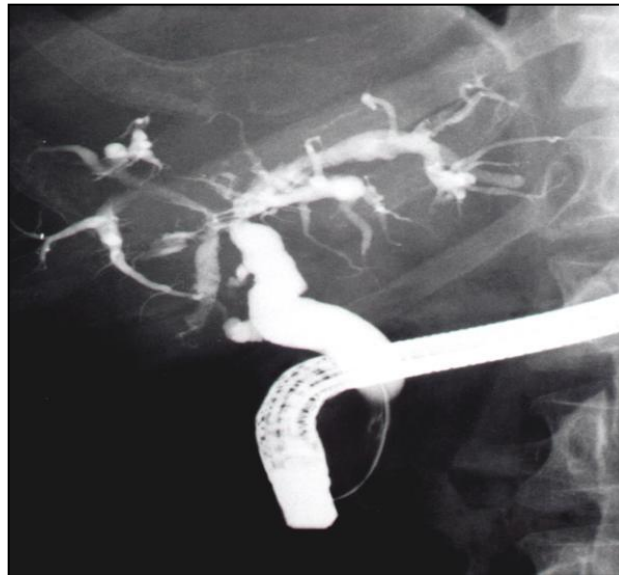


Imagen 1: CTPH que muestra imagen de CI.

### **Fisiopatología:**

A pesar de que el parénquima hepático tiene un aporte sanguíneo dual (arteria hepática (AH) y vena porta), la vía biliar depende exclusivamente del aporte sanguíneo arterial. Alrededor del 50% del flujo sanguíneo de la arteria hepática es destinado a los conductos biliares. Las arterias hepáticas circulan cerca de los conductos biliares, convirtiéndose en los plexos peribiliares (PPB), una rica red microvascular que conecta finalmente la arteria hepática. La sangre que llega a los conductos biliares drena en las vénulas del sistema portal intrahepático para llegar a los sinusoides <sup>(133)</sup>. La obstrucción de la arteria hepática proximal por sí sola no es suficiente para producir CI. En estudios experimentales se ha realizado la ligadura o embolización con partículas o espirales > 1mm para ocluir la AH proximal, sin prácticamente consecuencias para el hígado o los conductos biliares <sup>(135,136)</sup>. Esta tolerancia tan satisfactoria puede explicarse debido al rápido desarrollo de colaterales, objetivables en humanos mediante arteriografía a las 10-15 horas después de la ligadura de la AH <sup>(137-140)</sup>. Además el aporte de sangre portal retrógrado a los conductos biliares puede ocurrir como consecuencia de un

trasplante hepático, ya que se ha visto sangrado de la arteria hepática del donante después de la reperusión venosa portal <sup>(141)</sup>.



**Imagen 2: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) que muestra imagen de CI.**

Sin embargo, la oclusión experimental de pequeñas ramas arteriales distales ( $< 200$  micras de diámetro) o del PPB producen lesión en la vía biliar <sup>(142)</sup>. En general, la lesión de la vía biliar se incrementa a medida que disminuye el diámetro de la arteria ocluida. Es más, pequeñas partículas situadas en vasos pequeños pueden ocluir los shunt arterio-portales, suprimiendo un mecanismo compensatorio natural de oxigenación de la vía biliar <sup>(143)</sup>. La CI afecta predominantemente al tercio medio del conducto hepático común, seguido de la confluencia hepática, siendo la vía biliar intrahepática la última en afectarse <sup>(144-146)</sup>. Esto se debe a la distribución del aporte vascular a la vía biliar. El mayor aporte arterial proviene de la zona más caudal (arterias retroportales y retroduodenales) mientras que el aporte arterial craneal es menor (arteria hepática derecha) <sup>(147)</sup>. El resultado es una especial vulnerabilidad a la isquemia del tercio medio del conducto hepático común y su confluencia.



**Imagen 3: Colangio-RM que muestra imagen de CI**

### **Características patológicas de la CI:**

Al examen macroscópico, los conductos biliares se ven afectados con un patrón pauci o plurifocal. La lesión biliar puede adquirir varios aspectos, probablemente dependiendo de la velocidad y extensión de la afectación arterial y de la estadificación de la enfermedad. La formación de los llamados moldes biliares aparece en las formas iniciales y se corresponden con descamaciones del epitelio biliar y otros componentes biliares. En las formas iniciales el conducto biliar suele estar dilatado, probablemente debido a la obstrucción por los moldes biliares y a la reacción inespecífica a la lesión por isquemia. En las formas graves existe una necrosis de grosor completo de toda la pared del conducto biliar, que normalmente es focal. Los constituyentes de la bilis son derramados primeramente en los espacios porta, que se encuentran ensanchados. La bilis puede difundir más dentro del parénquima, que ocasiona necrosis y formación de colecciones biliares denominadas bilomas <sup>(148,149)</sup>. La estenosis fibrosa se desarrolla como secuela de la isquemia o necrosis previa. Los pacientes que presentan este estadio, tienen una lesión arterial más limitada o progresiva <sup>(146,150)</sup>.

Bajo el microscopio, los conductos biliares de gran calibre muestran un epitelio biliar atrófico y erosiones que ocupan una parte o toda la circunferencia del conducto. Los conductos interlobares pueden mostrar atrofia epitelial y ductopenia. La inflamación de los espacios porta suele ser leve. Excepto cuando existe sobreinfección bacteriana, la inflamación del epitelio biliar es mínima. Por este motivo parece que la inflamación no es uno de los principales mecanismos de producción de las lesiones biliares <sup>(151,152)</sup>. La fibrosis o cirrosis se desarrolla en estadios más tardíos. El encontrar además lesiones arteriales cerca de los conductos biliares afectados proporciona la evidencia definitiva de los mecanismos de la isquemia y su causa.

Etiología:

Las causas que explican la CI se dividen actualmente en dos grupos:

- Lesiones primarias de los vasos que irrigan la vía biliar:
  - Trasplante hepático
  - Infusión de agentes tóxicos a través de la arteria hepática
  - CI asociada al SIDA
  - Telangiectasia hemorrágica hereditaria
  - Radioterapia hepática
  - Poliarteritis nodosa
  - Embolismos de cristales de colesterol y aterosclerosis.
- Defectos focales o difusos de los conductos biliares que no pueden explicarse por otras causas <sup>(142)</sup>.

En el trasplante hepático existe una incidencia de lesiones biliares que oscila entre un 6 y un 35%. La explicación a esta incidencia elevada de CI en los pacientes trasplantados es, por un lado, la oclusión de vasos grandes como la arteria hepática ya sea debido a su reconstrucción o a



sepsis, así como la lesión de los vasos arteriales pequeños, como los PPB debido a la preservación, reperfusión, rechazo o infección por citomegalovirus (CMV) <sup>(142)</sup>.

#### **1.8.1.2 Lesión por isquemia caliente**

La existencia de este periodo y su duración representa el elemento diferencial de ambos tipos de donantes tanto controlados como no controlados. Una vez producida la parada cardíaca se interrumpe el aporte de oxígeno a todos los tejidos del organismo, de tal forma que la resistencia de los distintos órganos a la anoxia, así como la duración del periodo de ICD condicionará la reversibilidad de las lesiones derivadas de la falta de oxígeno.

El primer acontecimiento que se presenta durante la isquemia de cualquier órgano es la transformación del metabolismo celular, que pasa de ser aerobio a anaerobio, debido a la falta de aporte de oxígeno a la célula. Este hecho trae consigo una serie de cambios importantes, tanto en el interior de la célula como a nivel de su membrana plasmática.

En el interior de la célula, debido a una disminución en la fosforilación oxidativa, se comienza a consumir el ATP existente, siendo éste un mecanismo que utiliza la célula para mantener su homeostasis. La adenosina trifosfato (ATP) es hidrolizado a adenosina difosfato (ADP) y a adenosina monofosfato (AMP) <sup>(141) (153)</sup>. El AMP posteriormente es catabolizado a hipoxantina, siendo esta última elemento crucial en la generación de la lesión por reperfusión. Asimismo, se estimula la glucólisis anaerobia formándose ácido láctico, lo que produce la disminución del pH intracelular con la consiguiente acidosis intracelular. La depleción de los depósitos de energía celular lleva a un fracaso en la homeostasis celular que simultáneamente llevará a un trastorno en los gradientes transmembrana <sup>(154)</sup>.

En el ámbito de la membrana plasmática se produce una alteración de la actividad de la bomba Na-K-ATPasa, que es la encargada de mantener

el equilibrio iónico entre la célula y el espacio intersticial, produciéndose una alteración del transporte de sodio, calcio y potasio. Los iones sodio penetran dentro de la célula, arrastrando un gran volumen de agua, y los iones potasio salen de la célula para mantener el equilibrio iónico en el espacio intersticial. Ello conduce a la aparición de edema celular y a diferentes alteraciones citoplasmáticas (autólisis de lisosomas, dilatación del retículo endoplasmático) que llevarán inevitablemente a la muerte de la célula.

Como consecuencia de los cambios antes citados, se produce también un aumento del calcio intracitoplasmático, que activará diferentes sistemas enzimáticos, que se verán implicados en las repuestas inflamatorias que se producirán más tarde durante la reperfusión.

Los cambios celulares antes citados pueden ser reversibles si se restablece el aporte de oxígeno a la célula. Si esto último no sucede, comienza la salida de diferentes enzimas al citoplasma lo que provoca la digestión celular. Consecuentemente, empieza la degradación de los fosfolípidos de la membrana celular, lo que conduce inevitablemente a la muerte celular <sup>(154)</sup>.

#### **1.8.1.3. Efecto de la preservación fría**

La lesión por preservación es consecuencia del periodo de isquemia fría. La meta primaria de la preservación es mantener la integridad de todos los sistemas celulares. Esta puede alcanzarse con el almacenamiento del órgano a trasplantar a bajas temperaturas (almacenamiento hipotérmico) y con el uso de soluciones de preservación apropiadas. Es por ello que, clásicamente, se considera que todo órgano a trasplantar debe ser exanguinado, lavado con alguna solución de preservación y posteriormente preservado a baja temperatura (4°C) <sup>(155)</sup>.

La razón fundamental por la que la hipotermia mantiene viable los órganos preservados es por medio de la disminución del metabolismo celular, es decir, disminuye la velocidad a la cual las enzimas

intracelulares degradan los componentes necesarios para la viabilidad del órgano. Este proceso es reversible con la reperfusión del órgano. No obstante, cabe destacar que el almacenamiento hipotérmico no impide el metabolismo celular, sino que solamente lo retrasa. Así, la mayoría de los sistemas enzimáticos presentan una disminución de 1,5 a 2 veces su actividad por cada 10 °C que se disminuye la temperatura <sup>(155)</sup>; sin embargo, se ha demostrado la existencia de cierta actividad metabólica a 1 °C <sup>(156)</sup>.

Las soluciones de preservación desempeñan un papel crucial durante el periodo de isquemia fría, ya que su composición electrolítica está ideada para prevenir el edema que produce la hipotermia y la acidosis intracelular producto de la isquemia. Asimismo, la perfusión del órgano con estas sustancias permite realizar un lavado del árbol extravascular para así eliminar células sanguíneas, aglutininas y diferentes factores de la coagulación. Si este lavado no se realiza de forma adecuada podría originarse una disfunción de la microcirculación del órgano, condicionando la aparición de trastornos en la función del mismo <sup>(156)</sup>.

#### **1.8.1.4 Lesión por reperfusión**

La llegada de sangre oxigenada al hígado trasplantado durante la reperfusión trae consigo el desencadenamiento de una serie de fenómenos cuyo nexo de unión es la producción de un daño en el órgano implantado. Estos fenómenos son conocidos con el nombre de lesión por reperfusión. Esta lesión es el resultado de la interacción de sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras que actúan al nivel de la microcirculación hepática <sup>(157-159)</sup>.

Durante la reperfusión se produce el restablecimiento del flujo sanguíneo y se recupera el nivel energético que había disminuido durante la isquemia. También se ponen de manifiesto los efectos de los metabolitos tóxicos, que se habían formado durante la fase previa, que pueden tener repercusión sistémica y local. Al inicio de la reperfusión aparecen una

serie de lesiones, cuyas características difieren de las que aparecen transcurridas 4-6 horas <sup>(159)</sup>.

A nivel sistémico, se produce una situación de acidosis metabólica e hiperkaliemia que, si no se compensa, pueden conducir a la muerte del sujeto. Aparecen, además, mioglobinemia y mioglobinuria, y en el pulmón se describe un aumento de la permeabilidad microvascular y una acumulación de neutrófilos, pudiéndose desarrollar el denominado edema pulmonar no cardiogénico (pulmón de distrés) <sup>(159)</sup>.

A nivel local, durante la reperfusión aparece en el hígado el fenómeno de "no reflujo" caracterizado por la imposibilidad de la reperfusión del órgano debido a la obstrucción progresiva en la microcirculación. Aunque no se sabe exactamente su mecanismo de producción, se ha observado que se puede prevenir su aparición con la administración de agentes fibrinolíticos durante el inicio de la reperfusión debido a que poseen un papel fundamental la adhesión de los leucocitos al endotelio y la activación de éste <sup>(159)</sup>.

En el TH, se ha demostrado que la estructura más afectada por el fenómeno de isquemia-reperfusión es la microcirculación hepática y, más específicamente, la célula endotelial sinusoidal <sup>(160-162)</sup>. Existen diferentes mediadores y acontecimientos que han sido ampliamente implicados dentro de la patogenia de la lesión por reperfusión <sup>(160-162)</sup>.

## **1.9. Preservación en donantes después de muerte cardiocirculatoria**

### **1.9.1. Preservación extrahospitalaria**

En los donantes DMCNC, tras la parada cardiorespiratoria (PCR), se realizan maniobras de resucitación o reanimación cardiopulmonar (RCP). Una vez realizadas dichas maniobras, si el paciente no vuelve a la circulación espontánea se activa el proceso de donación. Las maniobras de RCP avanzadas se realizan por personal sanitario antes y durante el traslado del paciente al hospital.

Desde comienzos del año 2009 se ha desarrollado una serie de dispositivos mecánicos que sustituyen el masaje cardíaco manual en este tipo de donantes. Aunque hoy en día existe mucha controversia al respecto <sup>(163)</sup> existen estudios sobre estos dispositivos que parecen mejorar la calidad de la reanimación cardiopulmonar <sup>(164)</sup> y en algunos casos parecen mejorar de la supervivencia a corto plazo.

Fundamentalmente son dos los dispositivos que existen:

- el LUCAS® de la empresa Physio-Control (LUCAS: Lund University Cardiac Assist System): es un sistema de pistón con una ventosa que se adhiere en el tórax del paciente en un punto concreto y que, mediante el uso de oxígeno o aire comprimido, ejerce una fuerza hacia arriba y hacia abajo. Existen ya actualmente dos generaciones de LUCAS:
  - LUCAS 1: funcionamiento neumático.
  - LUCAS 2: funcionamiento eléctrico.



### LUCAS 1 Especificaciones:

#### Compresiones

Frecuencia de compresión: 100 compresiones por minuto  
 Profundidad de compresión: 5 cm  
 Tasa compresión/descompresión: 50/50  
 Pacientes aptos para el tratamiento: Diámetro anteroposterior del tórax entre 19 y 30,3 cm  
 Máximo ancho del tórax: 45 cm

#### Funcionamiento

Funcionamiento: Completamente neumático (aire comprimido)  
 Suministro de energía: Botella de aire comprimido. Toma de aire del hospital / sistema de aire en ambulancia. Presión de 3,17 a 6 bares  
 Consumo de aire: 52 litros por minuto  
 Temperatura de funcionamiento: de 5° a 40° C  
 Temperatura de almacenaje: de -30° a 60° C

#### Características físicas

Dimensiones: 33x65x25 cm (plegado en bolsa de transporte)  
 Longitud manguera: 3,3 m  
 Peso (botella no incluida): 6,3 Kg

Todas las especificaciones se refieren a 25° C.  
 Los datos técnicos están sujetos a cambios sin previo aviso.



### LUCAS 2 Especificaciones:

#### Compresiones

Frecuencia de compresión: 100 (±5) compresiones por minuto  
 Profundidad de compresión: 4-5 cm  
 Tasa compresión/descompresión: 50/50 (±5%)  
 Pacientes aptos para el tratamiento: Diámetro anteroposterior del tórax entre 17 y 30,3 cm  
 Máximo ancho del tórax: 45 cm  
 El uso de LUCAS 2 no está restringido por el peso del paciente

#### Funcionamiento

Funcionamiento: Eléctrico  
 Suministro de energía: Batería recargable de Polímero de Litio (Lipo)  
 Especificaciones de la batería

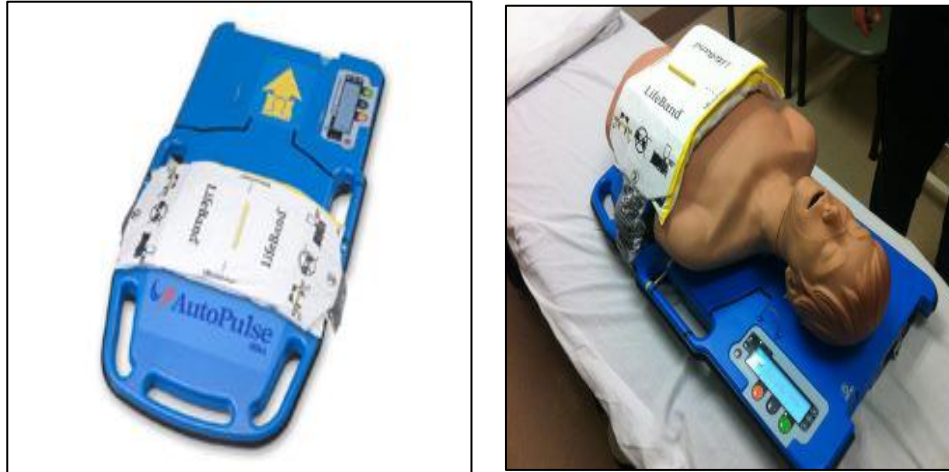
- Dimensiones: 13 x 8,8 x 5,7 cm
- Peso: 0,6 Kg
- Capacidad: 3300 mAh (normalmente), 86 Wh
- Voltaje: 25,9 V
- Autonomía: 45 min (en condiciones normales)
- Tiempo máximo de carga: menos de 4 horas a temperatura ambiente (22° C)
- Sustitución de la batería: se recomienda el reemplazo cada 3 años o después de 200 usos
- Temperatura de funcionamiento: de 0° a 40° C
- Temperatura de carga: de 5° a 35° C
- Temperatura de almacenamiento: de 0° a 40° C hasta 6 meses

#### Características físicas

Dimensiones: 33x65x25 cm (plegado en bolsa de transporte)  
 Peso (batería incluida): 7,8 Kg

Figura 12: Características y tipos de cardiocompresores LUCAS <sup>(165)</sup>.

- el Autopulse© de la empresa Zoll (Autopulse): También ejerce la misma fuerza sobre el tórax, pero lo hace mediante una banda de distribución de carga que “abrazo” el tronco del paciente y usa baterías recargables <sup>(163)</sup>.



**Figura 13: Tipo de cardiocompresor Autopulse**

Ambos dispositivos tienen dos posibilidades, para realizar las compresiones con el ritmo 30:2 o con masaje continuo, y tienen como ventaja adicional la liberación de uno de los profesionales involucrado en la reanimación. De la misma forma ambos dispositivos han demostrado una baja incidencia de lesiones torácicas o, al menos, la misma que con el masaje manual <sup>(166)</sup>.

### **1.9.2. Preservación intrahospitalaria**

Hasta el momento, se han desarrollado 4 técnicas de mantenimiento del donante DMC con el fin de garantizar una adecuada preservación del injerto hepático para trasplante, antes de su extracción:

- La perfusión *in situ*, mediante la cual se inicia la perfusión con una solución de preservación fría a través de los vasos inguinales. Es una técnica fácil y rápida, pero ha mostrado resultados inferiores en trasplante renal.

- Las compresiones simultaneas torácicas (mecánicas) y abdominales (manuales) con el fin de mantener una PAM 70 mmHg y una PaO<sub>2</sub> 100 mmHg <sup>(114, 121)</sup>.
- La recirculación hipotérmica, que ha sido utilizada principalmente para mantener donantes DMC controlados (DMCC), obteniendo resultados variables, con altas tasas de función retardada del injerto en algunas series renales, con poca experiencia en donantes DMCNC <sup>(167-172)</sup>.
- La recirculación normotérmica, también denominada actualmente perfusión regional normotérmica (PRN), que parece garantizar una mejor función inmediata de los órganos tras el trasplante y se ha constituido como la técnica de elección en la preservación de órganos abdominales <sup>(122,173-175)</sup>.

#### **1.9.2.1. Experiencia de la Universidad de Medicina de Wisconsin y el Departamento de Cirugía (Michigan, Ann Arbor)**

Desde Octubre del año 2000, en la Universidad de Wisconsin se desarrolla un protocolo de donación en asistolia controlada con el fin de aumentar el número de donantes anuales disponibles. Para ello, utilizan como método de preservación la perfusión regional normotérmica (PRN), con una fácil aplicabilidad en cualquier hospital en el que exista un Servicio de cirugía cardíaca, ya que este método es similar al utilizado en cirugía cardíaca para el mantenimiento de los pacientes.

El circuito de PRN consta de dos cánulas para colocación a nivel femoral, en arteria y vena con un diámetro aproximado de 19 y 21-23 french respectivamente que permite un flujo máximo por minuto de 5-6 litros; un catéter con balón que será colocado a través la arteria femoral contralateral a nivel de la aorta descendente torácica donde se procederá a su oclusión, para restringir el territorio de perfusión y que será comprobado mediante la aplicación de contraste al interior del balón con rayos X; un circuito colector con un oxigenador incorporado que se



encarga de succionar la sangre venosa del donante y bombear la sangre arterial al que se le pueden incorporar los iones o volúmenes necesarios que requiera el donante en cada caso <sup>(173)</sup>.

En el Hospital, una vez confirmada la donación por parte de los familiares, se avisa al equipo de PNR quienes proceden a canular al futuro donante en la misma UCI, a pie de cama. La canulación se realiza por vía femoral mediante punción percutánea o abierta clásica. Posteriormente se retiran las medidas de soporte invasivo manteniendo las medidas de confort básicas. Si la PCR no se produce en los siguientes 60 minutos el paciente no es candidato a donación después de muerte cardiocirculatoria. Tras la PCR y la certificación de la muerte se esperan obligatoriamente 5 minutos. Una vez cumplido este periodo de tiempo, se procede a ocluir el balón situado en la aorta torácica para prevenir la reanimación cardíaca y comienza a funcionar la PNR. El flujo medio con oxígeno al 100% se fija en torno a 4 L/min ajustado a una presión parcial de CO<sub>2</sub> de 30-50mmHg. El bicarbonato sódico se va infundiendo para mantener un pH > a 7,1 y la heparina para mantener un tiempo de coagulación activado > 500 segundos. El resto de iones se van midiendo periódicamente y se van incorporando las dosis necesarias de cada uno.

Para la extracción de los órganos, se realiza una esternotomía y laparotomía media. Se movilizan y preparan los órganos para su extracción y se inicia una perfusión de solución de preservación helada por la cánula arterial, se detiene la RNR y se drena la sangre venosa del donante fuera del organismo.

Desde Octubre del año 2000 a Febrero de 2004, y gracias a la implementación del programa de donación después de muerte cardiocirculatoria el incremento potencial de donantes utilizando la PRN fue del 33% <sup>(173)</sup>.

Desde octubre del 2000 a julio del 2013, El Hospital Universitario de Michigan ha realizado 37 procedimientos de PRN en donación DMC controlada (DMCC) <sup>(176)</sup>.

El tiempo medio de duración de la PRN fue de  $86 \pm 5$  min, y el flujo medio fue de 3,5 litros/ minuto.

En estos 37 procedimientos, el número medio de órganos adquiridos fue de 2,59 y el número medio de órganos trasplantados fue de 1,68.

De estos procedimientos se extrajeron un total de 73 injertos renales, de los cuales 48 fueron trasplantados (65,8%). Veintinueve se trasplantaron en el Hospital Universitario de Michigan, mientras que 19 fueron trasplantados en otros centros. De los 29 trasplantes renales, el 31% presentó un retraso en la función (definida como la necesidad de hemodiálisis dentro de los 7 días postrasplante) y el 3,5% fallo primario del injerto (FPI).

Veintidos injertos hepáticos se extrajeron de estos 37 procedimientos y 13 fueron utilizados para trasplante hepático. Ocho no fueron utilizados por complicaciones técnicas y por criterio del cirujano. El MELD medio de los receptores hepáticos osciló entre 15 y 17. La supervivencia del injerto de 1 y 2 años postrasplante es de 85,7% y 71,4% respectivamente. La incidencia de CI y FPI fue documentada en el 14,3% de los casos <sup>(176)</sup>.

## **1.10.Resultados del trasplante en asistolia no controlada: Experiencias registradas en España**

### **1.10.1. Experiencia del Hospital Universitario Juan Canalejo. A Coruña**

Desde mayo de 1994 a Febrero del 2005, se realizaron 27 trasplantes con donantes DMC <sup>(114)</sup>, lo que supuso un 5.4% del total de donantes utilizados. Todos los donantes DMC utilizados fueron Maastricht tipo II no controlados.

Esencialmente utilizan dos métodos de preservación de los órganos: Soporte cardiopulmonar en 10 casos, que incluye la aplicación simultánea de compresión torácica y abdominal, puesto que se ha comprobado que produce una presión intravascular mayor que la compresión torácica aislada; y by-pass cardio-pulmonar hipotérmico en 7 casos y normotérmico en los 10 restantes. Inicialmente se utiliza el by-pass hipotérmico y una vez que se desarrolla la técnica, se realiza el normotérmico.

Sin embargo, desde 2001 el método de preservación establecido fue el de soporte cardiopulmonar debido a los mejores resultados obtenidos con este procedimiento.

La solución de perfusión del injerto utilizada en todos los casos fue la solución de Wisconsin.

Todos los injertos obtenidos fueron perfundidos perioperatoriamente con prostaglandina E1 intraportales para estimular la vasodilatación y la citoprotección.

En cuanto a los receptores, destacar que la técnica de trasplante realizada es la estandar. En todos los casos y de forma rutinaria se colocó un tubo de kehr, y se realizó una colangiografía en el momento del trasplante, a los 7 días y a los 3 meses, coincidiendo con el momento de retirar el kehr. La vía biliar es considerada normal si no existen dilataciones ni estenosis, tanto en la intrahepática como en la extrahepática. Después de esto, la prueba de

elección que utilizan para el estudio de la vía biliar es la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). La inmunosupresión pautada es en todos los casos un inhibidor de la calcineurina.

Han estudiado la incidencia de complicaciones biliares en estos pacientes, y para ello definen como complicaciones biliares a las estenosis anastomóticas y no anastomóticas, fistulas biliares, coledocolitiasis y síndrome de molde biliar. Además recogen todos los datos peri y postoperatorios que se han relacionado con una mayor incidencia de complicación biliar: incompatibilidad ABO, tipo de solución de preservación, tiempos de isquemia del injerto, tipo de reconstrucción biliar, problemas en la arteria hepática y vena porta, infección por citomegalovirus y rechazo ductopénico.

Han incluido en el estudio a los pacientes que han presentado un seguimiento mínimo de 3 meses.

En cuanto a los resultados obtenidos cuando comparan a los pacientes trasplantados con donantes DMC y ME, no han observado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia del paciente a 5 años, ni en cuanto a la incidencia de complicaciones biliares en general. Sin embargo se objetiva una disminución significativa de la supervivencia del injerto a 5 años en los pacientes trasplantados con donantes DMC (49% vs 68%). Además es significativamente más frecuente el FPI (18% vs 3%) y existe una incidencia significativamente mayor de estenosis no anastomóticas (ENA) en donantes DMC. Existe una disminución significativa de la supervivencia del injerto en los pacientes que presentan ENA frente a los que no presentan complicaciones biliares, siendo el riesgo relativo (RR) de desarrollar pérdida del injerto en estos pacientes de 3.02 (IC 95%). En el análisis multivariante demostraron la relación significativa entre el desarrollo de complicaciones biliares y la presencia de trombosis de la arteria hepática y el tipo de anastomosis biliar. Realizando el análisis multivariante de las ENA por separado, existe de nuevo una asociación

entre el desarrollo de ENA y la presencia de trombosis de la arteria hepática y el haber recibido un DDMC <sup>(114)</sup>.

### **1.10.2. Experiencia del Hospital Universitario Clinic. Barcelona**

Para que se valore en el Hospital Clinic <sup>(112)</sup> un posible donante DMC la parada cardíaca tiene que ser presenciada. Si después de 20 minutos de reanimación el posible donante no ha salido de la asistolia y cumple los criterios de donación en asistolia (menor de 66 años con una muerte no violenta ni criminal) se activa el protocolo de donación.

Una vez que el donante llega al hospital, se detiene momentáneamente las compresiones torácicas para poder diagnosticar la muerte del paciente, esto es, la ausencia de latido cardíaco durante al menos 5 minutos. Una vez pasados estos 5 minutos, se conecta el tubo endotraqueal a un respirador y se conecta de nuevo el cardiocompresor. Se toman muestras de sangre y se hepariniza al donante con una dosis de 3mg/kg.

A través de una incisión inguinal se canaliza la arteria y vena femoral, por donde se introducen las cánulas de perfusión. Estos catéteres van a ser conectados a un circuito cerrado conocido como PRN. En la ingle contralateral se canalizará la otra arteria femoral para la colocación del catéter Fogarty con el fin de colocarlo e hincharlo con contraste a nivel de la aorta supraceliaca. El circuito de PRN es utilizado hasta que se realiza la perfusión fría de los órganos con solución de preservación. Sólo se necesita canular la porta para la perfusión de la solución de preservación ya que la aorta ya se perfunde a través de la femoral. La disección y obtención de los órganos abdominales se realiza en condiciones de hipotermia.

Si el hígado es considerado adecuado para trasplante, se trasplantará al receptor primero de la LE que en este centro se organiza en función del grupo sanguíneo y de la puntuación del MELD.

No se considerarían donantes potenciales aquellos que tengan antecedentes de abuso de alcohol o enfermedad hepática y con riesgos biológicos potenciales, tales como el uso de drogas intravenosas, cáncer, hepatitis B, C o infección por VIH, así como una muerte violenta o criminal. Tampoco se consideran donantes potenciales aquellas que excedan los tiempos límites de las distintas fases del protocolo de asistolia, esto es: > 15 min desde la parada cardíaca a la RCP, > 150min de medidas de soporte cardiorrespiratorio y > 4h de PRN.

Desde Abril de 2002 a Diciembre de 2010 se han realizado 34 trasplantes procedentes de donantes DMC <sup>(112)</sup>.

De los 34 pacientes trasplantados, 4 de ellos (12%) presentaron complicaciones biliares: 3 de estos casos fueron diagnosticados de colangiopatía isquémica y acabaron por retrasplantarse todos ellos. El seguimiento postrasplante mínimo fue de 6 meses, a menos que se hubiese muerto antes el paciente.

La supervivencia media de los receptores y de los órganos trasplantados DMC a un año fue del 82% y 70% respectivamente, encontrando diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia de los injertos procedentes de donantes DME (87%;  $p= 0,01$ ). No se encontraron diferencias en cuanto a la supervivencia de los receptores en ambos grupos <sup>(112)</sup>.

### **1.10.3 Experiencia del Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid**

Desde Enero de 2006 a Diciembre de 2007 <sup>(115)</sup>, se realizaron un total de 24 trasplantes procedentes de órganos DMC. 4 de ellos procedieron de donantes de otros centros, por lo que no se incluyeron en el estudio realizado. De los 20 trasplantes restantes, todos se realizaron con donantes procedentes de la categoría de Maastricht tipo 2. Todos los donantes DMC son manejados de acuerdo a un protocolo elaborado en

2005 muy similar al de otras instituciones españolas. Después del diagnóstico PCR el donante es transferido al hospital. Durante el traslado se realiza RCP avanzada hasta llegar a nuestro centro, donde es interrumpida para diagnosticar la muerte tras permanecer la asistolia durante 5 minutos. No es necesario obtener permiso familiar o judicial para canular e iniciar la RNR. Se realiza para ello la canulación de la arteria y vena femoral a nivel inguinal y se conecta a la PRN. En la ingle contralateral se introduce a través de la arteria femoral un catéter de Fogarty que se hincha a nivel de la aorta torácica con el fin de garantizar la perfusión del hígado y los riñones que también serán utilizados como donantes DMC. Se van obteniendo muestras de sangre y otros parámetros que van a permitir evaluar si el órgano es válido o no. Después de comprobar el funcionamiento del by-pass cardiopulmonar, se inicia el proceso de obtención del permiso de donación por parte del juez y de la familia.

Existen una serie de criterios que debe cumplir el donante DMC para que un hígado sea aceptado para trasplante. Estos criterios son: donante menor de 50 años, el tiempo desde la PCR al inicio de la RCP ha de ser menor a 15min y el tiempo de isquemia caliente menor de 150min. En un principio, el tiempo máximo de RNR era de 240 minutos, pero posteriormente se amplió a 270min.

Los parámetros que utilizan para evaluar la validez del hígado son: el flujo medio, que ha de oscilar entre 2,5-3,5 L/min y las transaminasas, que deben ser menores de 4 veces el límite alto normal de las transaminasas.

Finalmente, la evaluación intraoperatoria del hígado es decisiva para la aceptación o no del órgano. Se realiza de forma rutinaria una biopsia hepática previa al trasplante siempre que existe esteatosis o sospecha de daño hepático microscópico.

Todos los candidatos a trasplante hepático que son incluidos en LE son informados de la posibilidad de recibir un órgano DMC, y aquellos que

aceptan este tipo de órganos firman un consentimiento específico para este tipo de donantes. No se utiliza la escala MELD para el orden de la LE de trasplante hepático.

De estos 20 pacientes trasplantados, dos de ellos murieron en el postrasplante inmediato a causa de FPI y shock séptico. Dos pacientes más presentaron FPI y en ambos casos requirieron trasplante inmediato. Uno de ellos sobrevivió. No hubo ningún caso de fuga o estenosis anastomótica. Sólo un paciente desarrolló colangiopatía isquémica (CI) durante su seguimiento y requirió retrasplante.

Aunque la incidencia de FPI y CI es mayor en los pacientes trasplantados con donantes DMC, la diferencia con respecto a los donantes DME no es estadísticamente significativa.

La supervivencia de los receptores y de los injertos al año de seguimiento es de 85,5% y 80%, respectivamente. Aunque la supervivencia del paciente y del injerto es mayor en el grupo de donantes DME, las diferencias no son estadísticamente significativas <sup>(115)</sup>.



## **1.11. Guías y protocolos de asistolia no controlada en España: Documento de Consenso (2012)**

### **1.11.1. Situación de la donación DMC en España**

En el año 2012 se realizaron en España 161 donaciones procedentes de DDMC, lo que ha llegado a representar el 10% del número total de donantes y supuso un máximo histórico. En comunidades como la de Madrid, esta cifra se eleva hasta un 40%. En 2013 este máximo se estabilizó, siendo en este año el número de donaciones de DDMC de 159<sup>(177)</sup>.

Este hecho ha generado un gran interés por parte de los programas de trasplante y en el momento actual ya hay 17 programas en 9 comunidades autónomas que han puesto en marcha programas de donación con donantes DMC. Sin embargo, a pesar de su potencial para aumentar el número de trasplantes, durante el año 2012 sólo se realizaron 17 trasplantes hepáticos con este tipo de órganos en España de un total de 1084 trasplantes. Doce de los trasplantes hepáticos realizados con DMC fueron controlados y 5 no controlados<sup>(177)</sup>.

En 2013 el número de trasplantes realizados con este tipo de órganos fue de 29, siendo el total de trasplantes hepáticos realizados de 1093. El número de trasplantes con DDMC no controlados fue de 13 y 16 fueron controlados<sup>(178)</sup>.

En 2014 este número se volvió a incrementar a 32 de un total de 1068 trasplantes hepáticos realizados. El número de trasplantes con DDMC no controlados fue de 8 y 24 controlados<sup>(7)</sup>.

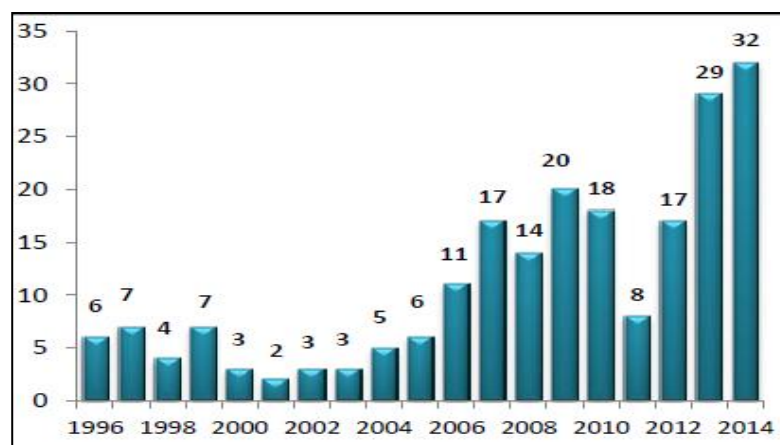


Figura 14: Evolución de los trasplantes hepáticos con DDMC <sup>(7)</sup>.

### 1.11.2. Protocolo de activación de una donación de DDMC

Ante una situación de parada cardiorrespiratoria (PCR), los equipos de los SEM aplicarán sus protocolos, basados en las recomendaciones de las autoridades sanitarias competentes como el European Resuscitation Council <sup>(179)</sup>.

En el caso de que no se obtenga el objetivo primordial, que es la reversión de la situación de PCR, el equipo se planteará la inclusión del paciente en el programa de donante en asistolia. Se valorará la situación, y en el caso de que se cumpla la totalidad de los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión, se procederá a la activación del protocolo <sup>(112)</sup>:

1. Alerta al centro hospitalario de referencia y al coordinador de trasplantes de guardia.
2. Oxigenación y ventilación: a) Intubación traqueal con el tubo orotraqueal del mayor calibre posible. b) FiO<sub>2</sub> de 1, con una frecuencia ventilatoria de 15 por minuto.
3. Masaje cardiaco externo: a) Durante todo el traslado, con una frecuencia de 100 compresiones por minuto.

4. Accesos venosos, fluidoterapia y fármacos: a) Colocar acceso venoso de elección antecubital. b) Evitar la sobrehidratación y no administrar fármacos.

5. Transporte: a) El transporte en ambulancia se realizará a velocidad constante, evitando aceleraciones y desaceleraciones.

### **1.11.3. Selección del donante**

Las características iniciales que han de presentar los donantes DMC para activar el protocolo de preservación y evaluación se resumen a continuación <sup>(177)</sup>:

- Edad: 14 (40 kg)-65 años

- Parada cardiorrespiratoria (PCR): presenciada, < 15 min hasta la instauración de maniobras de RCP. Se excluyen los casos de muerte violenta o con indicios de criminalidad.

- RCP: duración total < 150 min hasta la instauración de la recirculación abdominal.

- Traslado al hospital: siempre con intubación orotraqueal y RCP continuada, manual o mecánica. En nuestro hospital, siempre se realiza mediante el uso de compresores mecánicos tipo LUCAS, ya que ha demostrado una mayor eficacia frente a la RCP manual a la hora de garantizar una adecuada perfusión tisular <sup>(180-182)</sup>.

- Contraindicaciones: aspecto externo indicativo de adicción a drogas por vía parenteral, presencia de hemorragia activa por lesiones en tórax o abdomen, historia de infecciones sistémicas o enfermedades neoplásicas que contraindiquen la donación.

### **1.11.4. Técnica quirúrgica**

#### **1.11.4.1. En el donante**

En los donantes DMC, tras la PCR, se practican maniobras de soporte vital avanzado siguiendo recomendaciones de autoridades sanitarias competentes como el European Resuscitation Council <sup>(179)</sup>. Una vez realizadas dichas maniobras, el paciente puede volver a la circulación espontánea y completar su recuperación en el hospital, o no, siendo en este último caso posible la activación del proceso de donación.

El proceso de muerte en los DDMC conlleva, por tanto, el cese inicial espontáneo de la función circulatoria y respiratoria. Posteriormente, comienzan las maniobras de RCP avanzadas por personal sanitario antes y durante el traslado del paciente al hospital. Una vez en el hospital, se continúan dichas maniobras hasta que se considera que existe un cese de funciones irreversible y se procede a realizar un periodo de observación de 5 min durante el cual debe confirmarse una ausencia de actividad electrocardiográfica espontánea. Tras dicho proceso se realiza el diagnóstico de la muerte del paciente.

Siempre tras el diagnóstico de la muerte por el profesional competente para ello, se podría proceder a la activación del procedimiento de donación en asistolia. Dicho procedimiento se iniciará con la toma de muestras para la realización de serologías y microbiología, bioquímica e inmunología. En este momento, también se puede proceder a la heparinización del donante, a dosis de 3 mg/kg.

A continuación se realiza una de las técnicas que garantizan una adecuada preservación del injerto hepático para el trasplante antes de su extracción. En nuestro caso, la técnica utilizada es la PRN. Para ello, a través de una incisión inguinal se canaliza la arteria y vena femoral, por donde se introducen las cánulas de perfusión. Estos catéteres van a ser conectados a la PRN. En la ingle contralateral se canalizará la arteria

femoral para la colocación de un catéter tipo Fogarty con el fin de colocarlo e hincharlo con contraste a nivel de la aorta supraceliaca.

De este modo se consigue mejorar el flujo sanguíneo a los órganos abdominales de interés, en especial al hígado. Por otro lado, se evita la reinstauración de la circulación cardiaca o cerebral.

La imposibilidad de realización de la PRN debido a una falta de retorno venoso al circuito constituye la mayor contraindicación para la donación en asistolia no controlada <sup>(112)</sup>. Dependiendo de la causa de muerte, hay distintos factores que pueden condicionar este hecho, como la presencia de hemorragias internas, o problemas vasculares, como una ateromatosis grave o aneurismas de aorta abdominal. A su vez, hay factores técnicos que pueden determinar el fracaso de la PRN. En este sentido, la utilización de cánulas multiperforadas, colocadas en posición retrohepática, de bombas centrífugas o la eliminación del reservorio en el circuito son alternativas que podrían mejorar la aplicabilidad de la técnica. La existencia de un personal entrenado en este tipo de técnicas de perfusión con una rápida capacidad de respuesta cuando se activa el protocolo de donantes DMC es fundamental si se contempla instaurar un programa de este tipo.

Las características que ha de presentar la PRN y que van a condicionar la aceptación del injerto hepático para trasplante se resumen a continuación <sup>(177)</sup>:

- Temperatura del circuito: 37,8°C
- pH: 7,35-7,45
- PaO<sub>2</sub>: 100-150 mmHg
- Hematocrito: superior al 20%
- AST, ALT iniciales: < 3 veces el límite superior de la normalidad
- AST, ALT finales: < 4 veces el límite superior de la normalidad

- Flujo de bomba de recirculación: > 1,7 l/min con catéter tipo Fogarty en la aorta supraceliaca.
- Heparinización: 1,5 mg/kg cada 90 min.
- Duración recomendable: inferior a 4 h.

La evaluación final intraoperatoria del injerto es muy importante y especialmente relevante en este tipo de donantes. Para su aceptación será necesario que tanto el hígado como el colédoco y la vesícula biliar tengan un aspecto adecuado antes y después de la perfusión fría. La realización de una biopsia hepática para evaluación microscópica del hígado no es recomendable, ya que está sujeta a un amplio margen de error en este contexto y difícilmente facilitará la toma de decisiones <sup>(171-173)</sup> (183-185). Durante el proceso de extracción se recomienda una técnica rápida, así como el mantenimiento de la PRN hasta la introducción de la solución de preservación. La utilización de soluciones de preservación que no contienen coloide ha sido controvertida. Aunque dichas soluciones pueden mejorar el lavado del árbol arterial peribiliar, en algunos estudios se ha demostrado que su uso incrementa significativamente el riesgo de pérdida del injerto hepático procedente de donantes DMC.

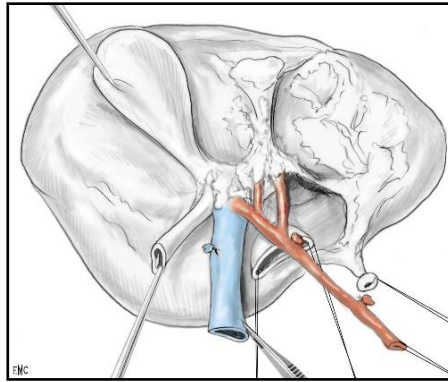
El manejo hemodinámico intraoperatorio del receptor de un TH procedente de un DDMC ha de ser especialmente cuidadoso. No ha de diferir del que se realiza en los receptores de un órgano de un DME, pero puede requerir una mayor intensidad en su aplicación, ante la posibilidad de aparición de inestabilidad hemodinámica tras la reperusión del injerto. Será especialmente relevante el manejo de fluidos, siendo recomendable el mantenimiento de una presión venosa central de alrededor de 5 cm H<sub>2</sub>O, así como iniciar un soporte vasopresor precoz, antes de la reperusión del injerto, y realizar medidas de protección renal (mantenimiento de una presión arterial media superior a 70 mmHg y una diuresis superior a 0,5 ml/kg/h) <sup>(177)</sup>.

Ante el mayor riesgo de aparición de coagulopatía grave tras la reperfusión de injertos procedentes de DDMC, las siguientes medidas se recomiendan, de acuerdo al protocolo de actuación del Hospital Clínic de Barcelona <sup>(112, 177)</sup>:

- Mantener una hemoglobina superior a 8 g/l y un hematocrito superior a 24%.
- Administrar ácido tranexámico (10 mg/kg en bolos en la inducción y 10 mg/kg/h hasta la anastomosis biliar).
- Mantener un nivel de plaquetas superior a 50.000 y fibrinógeno superior a 2 g/l antes de la reperfusión y en el momento del cierre.
- Administrar plasma fresco congelado 15 mg/kg si el INR es superior a 1,7 o el tiempo de protrombina es inferior al 40%, administrar factor VIIa en caso de hemorragias no controlables y realización de empacamiento durante 48h para hemorragias en sábana.

#### **1.11.4.2. En el receptor**

A la vez que se comienza la intervención en el receptor, el injerto hepático que vamos a trasplantar a nuestro receptor es preparado ex vivo, disecando minuciosamente los lugares de las anastomosis vasculares y biliares.

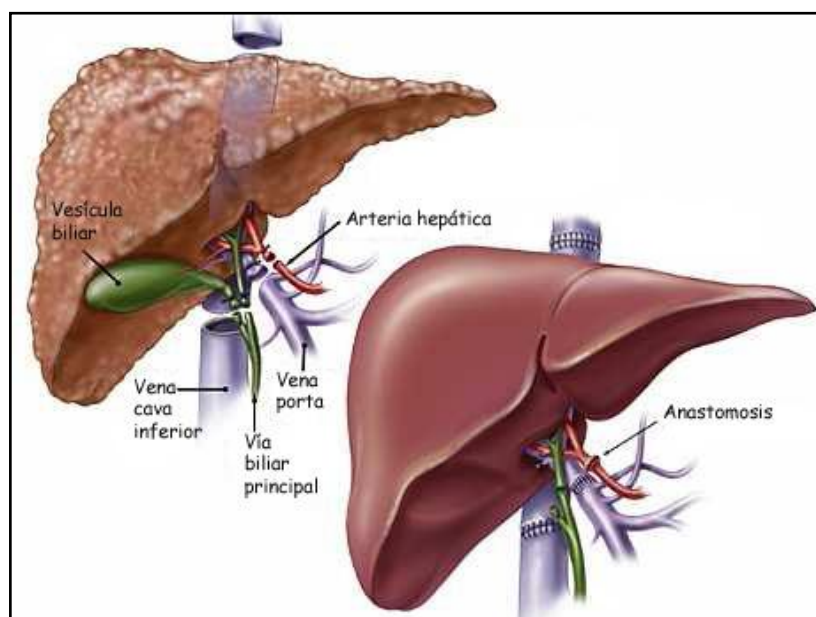


**Figura 15: Preparación ex vivo del pedículo hepático del donante.**

La hepatectomía del receptor comienza con la colocación de éste en decúbito supino. La vía de acceso que empleamos más frecuentemente es una incisión en forma de T invertida (transversa bilateral con prolongación craneal a nivel de la línea media), pues es la que consideramos que proporciona una correcta exposición del campo quirúrgico y permite un perfecto control vascular.

Los ligamentos coronario y falciforme han de ser seccionados para movilizar la víscera hepática.

Los elementos del hilio hepático son individualizados y seccionados próximamente a la placa hiliar.



**Figura 16: Técnica de extracción hepática y anastomosis durante el implante (Técnica con preservación de vena cava).**



Las venas retrohepáticas son ligadas y seccionadas, y las venas hepáticas principales son disecadas para confeccionar un estoma anastomótico que será suturado a la vena cava inferior suprahepática del hígado donante en los casos de preservación de vena cava, técnica implantada en el Hospital 12 de Octubre de forma sistemática a partir de 1992.

El implante se completa con la reconstrucción portal, arterial y, finalmente, con la reconstrucción biliar, para la que se utilizaron tres técnicas alternativas diferentes:

- Colédoco-coledocostomía con colocación de tubo en T de Kehr.
- Colédoco-coledocostomía sin tubo en T de Kehr.
- Colédoco-yeyunostomía.

#### **1.11.5. Aspectos éticos y legales**

La obtención de órganos para trasplante en general y de DDMC en particular es un imperativo ético, se basa en la solidaridad como valor social, debe ser una rutina en los cuidados y tratamientos al final de la vida, ha de respetar el principio de autonomía del donante y ha de desarrollarse como un proceso en el que se garantice la dignidad en el proceso de morir. La puesta en marcha de un programa de donación mediante el uso de DDMC requiere apoyo institucional y un protocolo consensuado, público y revisable, de acuerdo con los estándares de calidad asistencial. La elaboración de dicho protocolo exige un análisis previo de los posibles conflictos éticos relacionados con los objetivos del mismo, los métodos empleados y la actuación de las personas implicadas, así como de la institución sanitaria donde se va a realizar <sup>(110)</sup>.

#### **1.11.5.1. Aspectos éticos de la donación con DDMC no controlada**

Sólo podrá considerarse una persona como potencial donante en asistolia no controlada cuando, habiéndose realizado todas y cada una de las maniobras especificadas en los estándares disponibles destinadas a su recuperación, éstas son consideradas infructuosas. Desde la óptica de la ética consecuencialista y su principio de utilidad, se justifica que toda persona sea considerada como donante potencial, salvo que haya expresado su voluntad contraria a la donación, y que se puedan iniciar maniobras de preservación de órganos en los potenciales donantes en asistolia no controlada sin saber cuál era la voluntad del fallecido ante la donación de órganos. No obstante, siempre debe investigarse la voluntad del paciente respecto a la donación mediante la entrevista familiar. El momento adecuado lo determina la familia. Es obligatorio informar de las circunstancias de la PCR, pronóstico de las maniobras de resucitación y medidas que se adopten relacionadas con el proceso de donación. Debe garantizarse la dignidad y el respeto por el cadáver, preservando los valores personales, culturales y religiosos que tenía la persona en vida <sup>(110)</sup>.

#### **1.11.5.2. Aspectos jurídicos de la donación con DDMC**

Partiendo de la base de que el fundamento ético de la donación es el mismo con independencia del tipo de donante que sea, y de que la donación de órganos constituye también un beneficio para el donante y es un componente más del tratamiento de calidad al final de la vida, se concluye que el texto del vigente RD 2070/99 de 30 de diciembre, en su Anexo 1, no resulta incompatible con la donación de órganos y tejidos en los supuestos compatibles con la donación tipo I, II, III y IV de Maastricht. Sin perjuicio de lo anterior, sería deseable que en la adaptación de la legislación española a la Directiva Europea (Directiva 2010/35/EU de 7 de julio de 2010 sobre Normas de Calidad y Seguridad

de los Órganos Humanos Destinados al Trasplante) se contemple expresamente la donación tipo III de Maastricht <sup>(110)</sup>.

### **1.12. Factores de riesgo asociados al fallo primario del injerto y a la colangiopatía isquémica en DDMC**

Se ha demostrado que el FPI y la CI presentan una incidencia mayor en pacientes trasplantados con DDMC <sup>(174)</sup> <sup>(186)</sup>. Es por este motivo que hoy en día existe un interés manifiesto en identificar aquellos factores de riesgo que asocien una mayor incidencia de FPI y CI, con el fin de reducir al máximo dicha incidencia y así mejorar la eficiencia de estos órganos.

Se han realizado múltiples análisis de distintos parámetros que pueden influir en el desarrollo de un FPI en el receptor. Las causas por las que se produce este fenómeno no son claras a día de hoy. Sin embargo sí que existen una serie de factores considerados que influyen en el desarrollo posterior del FPI <sup>(187)</sup>. Estos factores se pueden dividir en dos:

- Factores relacionados con el donante: edad del donante, la inestabilidad hemodinámica, el uso de fármacos vasoactivos, la macroesteatosis hepática, tiempo prolongado de isquemia fría, estado nutricional...
- Factores relacionados con el receptor: el tamaño reducido del injerto, el uso de fármacos hepatotóxicos, las endotoxinas...

Además de estos factores citados, existen distintos artículos en los que de forma individual, han evaluado distintos factores que de forma significativa han influido en el desarrollo de FPI. Estos factores son:

- El sexo del receptor, siendo más frecuente en mujeres <sup>(187)</sup>.
- La realización de trasplante hepático entre distintas razas, siendo más frecuente el FPI en pacientes de raza blanca que reciben un órgano de un donante de raza negra <sup>(187)</sup>.
- La presencia de encefalopatía grave en el receptor previo al trasplante <sup>(187)</sup>.

- La presencia en la analítica pretrasplante del receptor de un tiempo parcial de tromboplastina activado (TPTA, del inglés PTTA) > de 60 <sup>(187)</sup>.
- Donantes mayores de 40-45 años <sup>(188,189,190)</sup>.
- Tiempo de isquemia fría prolongado (> 8-10 horas) <sup>(186, 190, 191)</sup>.
- Tiempo de isquemia caliente prolongado (> a 15-20 minutos) <sup>(190,191)</sup>.

Con respecto a la CI hay un mayor número de estudios que tratan de analizar las causas por las que se produce este fenómeno.

Aunque su patogénesis no está clara en el momento actual, se sabe que la CI ocurre, fundamentalmente por dos hechos principales <sup>(134)</sup>:

- Por un lado, secundariamente al daño microangiopático (daño de isquemia reperusión, tiempo de isquemia fría y caliente prolongado, uso de órganos procedentes de DDMC, estancia prolongada en UCI de los donantes y uso de dopamina)
- Por otro lado, secundariamente a causas inmunológicas (incompatibilidad AB0, rechazo del injerto, e infección por CMV) <sup>(180-183) (192-195)</sup>.

En otros estudios sobre DDMC se ha evidenciado de forma significativa que otros factores que influyen en el desarrollo de CI son:

- Peso del donante  $\geq 100$  kg <sup>(186,196)</sup>.
- Edad del donante > 40 años <sup>(189, 197)</sup> ó > 50 años <sup>(186)</sup>.
- Tiempo de isquemia total  $\geq 9$  horas <sup>(196)</sup>.
- Tiempo de isquemia caliente prolongado <sup>(196)</sup>.

- Tiempo medio en el que el donante presenta una presión arterial media por debajo de 50 y 35 mmHg <sup>(191)</sup>.
- Tiempo de isquemia fría > 8h <sup>(197, 198, 199)</sup>.
- Tiempo medio entre el clampaje y la asistolia en el donante <sup>(200)</sup>.
- Raza afroamericana <sup>(196)</sup>.
- Tiempo prolongado en la anastomosis arterial entre el injerto y el receptor <sup>(201)</sup>.

### 1.13. Incidencia de colangiopatía isquémica, tratamiento y resolución en la DDMC no controlada y controlada.

La experiencia en TH con DDMC es cada vez más amplia a nivel mundial. Existen ya muchos trabajos publicados a nivel internacional sobre este tipo de donantes y sus complicaciones, pero los estudios internacionales solamente realizan TH con DDMC controlados.

La experiencia a cerca de este tipo de donación no controlada es bastante más limitada, y se realiza, como ya se ha citado anteriormente, en tres centros hospitalarios españoles: el Hospital Juan Canalejo (La Coruña), el Hospital Clinic de Barcelona y el Hospital Universitario 12 de Octubre.

A continuación, se adjuntan las tablas en las que se recoge la información publicada sobre la incidencia de CI, así como el tipo de tratamiento realizado y las tasas de resolución de la misma cuando se realizan TH con DDMC no controlada <sup>(112,114)</sup> y controlada <sup>(202- 218)</sup>.

**Tabla 1: Complicaciones biliares y colangiopatía isquémica en series publicadas de TH con DDMC no controlada**

| AUTOR      | AÑO  | Nº DE TRASPLANTES ASISTOLIA | COMPLICACIONES BILIARES % | CI % |
|------------|------|-----------------------------|---------------------------|------|
| Otero      | 2007 | 22                          | 41,7                      | 25   |
| Fondevilla | 2012 | 34                          | 10,6                      | 8    |

**Tabla 2: Complicaciones biliares y colangiopatía isquémica en series publicadas de TH con DDMC controlada.**

| AUTOR       | AÑO  | Nº DE TRASPLANTES ASISTOLIA | COMPLICACIONES BILIARES % | CI % |
|-------------|------|-----------------------------|---------------------------|------|
| Chan        | 2008 | 52                          | ---                       | 13,7 |
| Skaro       | 2009 | 32                          | 22                        | 38   |
| De Vera     | 2009 | 141                         | 25                        | 23   |
| Pine        | 2009 | 39                          | ---                       | 20,5 |
| Detry       | 2010 | 58                          | ---                       | 38   |
| Foley       | 2011 | 87                          | 47                        | 34   |
| Hong        | 2011 | 81                          | 29                        | 9,9  |
| Taricotti   | 2011 | 66                          | 12,6                      | 3    |
| De Oliveira | 2011 | 148                         | 19,7                      | 5    |
| Dubbeld     | 2011 | 55                          | ---                       | 31   |
| Croome      | 2012 | 36                          | 25                        | 22,2 |
| Tanner      | 2012 | 200                         | ---                       | 12   |
| Meurisse    | 2012 | 30                          | 50                        | 33,3 |

**Tabla 3: Tratamiento y tasa de resolución de Colangiopatía isquémica en series publicadas de TH con DDMC no controlada**

| AUTOR     | AÑO  | CI (%) | TTO RX | PROCESOS AL AÑO | RETX (%) | RESOLUCIÓN (%) |
|-----------|------|--------|--------|-----------------|----------|----------------|
| Otero     | 2007 | 25     | CPRE   | --              | 16,7     | 83,3           |
| Fondevila | 2012 | 8      | --     | --              | 100      | 0              |



**Tabla 4: Tratamiento y tasa de resolución de Colangiopatía isquémica en series publicadas de TH con DDMC controlada**

| AUTOR       | AÑO  | CI (%) | TTO RX    | PROCESOS AL AÑO | RETX (%) | RESOLUCIÓN (%) |
|-------------|------|--------|-----------|-----------------|----------|----------------|
| Chan        | 2008 | 13,7   | CPRE      | --              | 43       | 14,3           |
| Skaro       | 2009 | 38     | CPRE      | 2,4 (1-10,5)    | 41,7     | --             |
| De Vera     | 2009 | 23     | CPRE/CTPH | --              | 25%      | --             |
| Pine        | 2009 | 20,5   | --        | --              | 2,6      | --             |
| Dettry      | 2010 | 12,1   | --        | --              | 85,7     | 0              |
| Jay         | 2010 | 44     | CPRE/CTPH | 2,6 (+ 1,6)     | 67       | --             |
| Foley       | 2011 | 34     | CPRE/CTPH | 8,1 (+ 6,9)     | 45,8     | --             |
| De Oliveira | 2011 | 5      | CPRE/CTPH | 1,5 (+ 1,8)     | 0        | --             |
| Hong        | 2011 | 9,9    | --        | --              | 62,5     | --             |
| Taricotti   | 2011 | 3      | CPRE      | --              | 50%      | 0              |
| Dubbeld     | 2011 | 33     | --        | --              | --       | --             |
| Croome      | 2012 | 22,2   | CPRE      | 2,63            | 25       | 37,5           |
| Tanner      | 2012 | 12     | CPRE      | 2,25            | 45,8     | --             |
| Meurisse    | 2012 | 33,3   | CPRE      | --              | 0        | --             |

## 2.- HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

---

## **2. Hipótesis de trabajo y objetivos**

### **2.1.-Hipótesis de trabajo**

Existen determinados factores relacionados con la donación DMC cuya asociación o no pudiera correlacionarse con el desarrollo de complicaciones atribuibles a fenómenos isquémicos, como el fallo primario del injerto o la colangiopatía isquémica. La identificación de estos factores, con valor predictivo en cuanto a la evaluación pre y postoperatoria de estos injertos y receptores, ha de constituir una valiosa herramienta para la selección de donantes útiles y para la predicción de posibles complicaciones.

## **2.2.-Objetivos**

1. Analizar y determinar las variables tanto de los donantes como de los receptores que influyen en la aparición posterior de eventos isquémicos.
2. Describir los resultados postrasplante a corto y medio plazo obtenidos en los receptores de injertos hepáticos procedentes de donantes a corazón parado y su correlación con las complicaciones debidas al daño isquémico.

## 3.- MATERIAL Y MÉTODOS

---

### 3. Material y métodos

#### 3.1. Población de estudio

La población de estudio constituye un total de 1680 TH que se han realizado en 1598 pacientes entre abril de 1986 y septiembre de 2013.

##### 3.1.1. Definición y tamaño de la muestra

La muestra de estudio comprende 65 pacientes trasplantados desde enero de 2006 a septiembre de 2013 con injertos procedentes de DDMC.

Durante dicho periodo se realizaron en nuestro centro 568 trasplantes hepáticos y al cierre del seguimiento, el total de trasplantes realizados en el centro fue de 1680.

El seguimiento mínimo de los pacientes trasplantados ha sido de 10 meses, siendo la fecha de cierre de seguimiento el día 31 de Julio de 2014.

El seguimiento medio de los pacientes a estudio fue de  $37,9 \pm 30,2$  meses (rango: 0,3- 101,4).

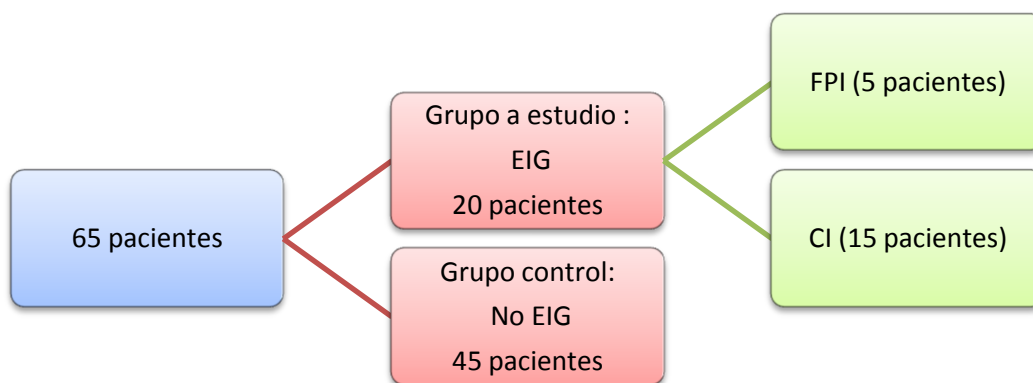
Se definen a continuación las variables sobre las que se han diseñado los grupos de estudio:

- **Fallo Primario del injerto (FPI):** Se ha definido FPI como la no recuperación de la función hepatocelular que obliga a retrasplante urgente.
- **Colangiopatía isquémica (CI):** Se trata de una definición basada en criterios radiológicos y se ha definido CI como el conjunto de alteraciones caracterizadas por estenosis y dilataciones a nivel de árbol intrahepático o confluencia biliar, en la ausencia de trombosis o estenosis de la arteria hepática.

- **Evento isquémico grave (EIG):** Se ha definido EIG al desarrollo en los pacientes trasplantados de FPI o CI.

Se incluyen dentro del grupo a estudio aquellos pacientes que han presentado algún evento isquémico grave (EIG) (n=20) o colangiopatía isquémica (CI) en su evolución (n= 15). Se comparan con los pacientes que no han presentado EIG (n= 45) ni CI (n=42) en su evolución.

Para ello, primeramente se ha realizado el estudio de los 65 pacientes en global que han sido trasplantados con DDMC. En este grupo de pacientes se han analizado los EIG que se han desarrollado en la evolución.



**Figura 17: Caracterización del grupo a estudio con EIG.**

Posteriormente se ha realizado un análisis en profundidad de los pacientes que han desarrollado CI.

Dado que se trata de complicaciones excluyentes, y que el fallo primario obliga a retrasplante urgente, sin opción de desarrollar colangiopatía isquémica, se ha convenido excluir de la muestra de los 70 pacientes, a aquéllos que han presentado un FPI. Por el mismo motivo se han eliminado de este segundo análisis los pacientes cuya pérdida de injerto (ya fuera por muerte o por retrasplante), tuviera lugar antes del día 46, considerando su

seguimiento insuficiente para evaluar la aparición de colangiopatía isquémica.

De esta manera, mientras que los análisis de EIG se han realizado sobre una base de 70 son 58 los pacientes a los que se ha restringido el estudio de CI.

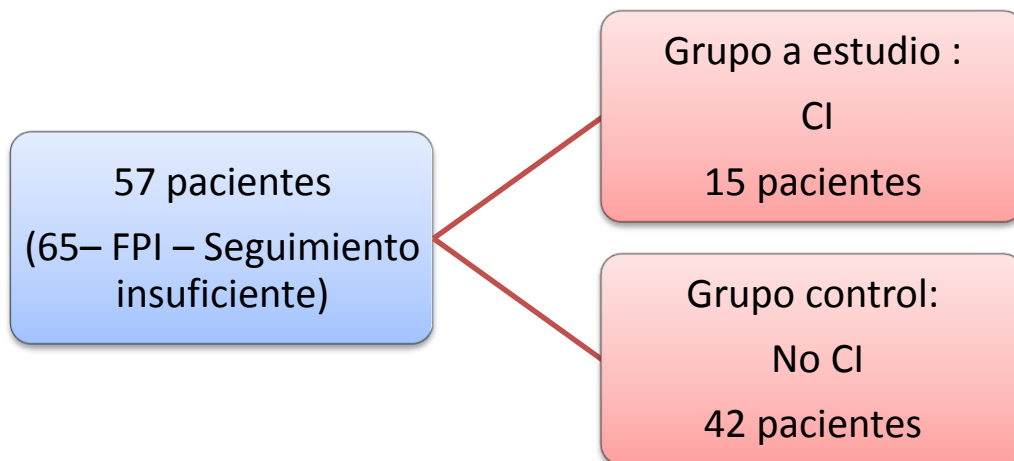


Figura 18: Caracterización del grupo a estudio con CI.

### 3.1.2. Criterios de inclusión y de exclusión

#### 3.1.2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes trasplantados en el Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital 12 de Octubre de Madrid durante el periodo de Enero de 2006 a Septiembre de 2013 con injertos procedentes de donantes después de muerte cardiocirculatoria no controlada.
- Injertos extraídos por el equipo de TH del Hospital Universitario 12 de Octubre.



### 3.1.2.2. Criterios de exclusión:

- Pacientes perdidos en el seguimiento tras el trasplante hepático, con datos insuficientes tras el alta hospitalaria. Los pacientes con seguimiento insuficiente fueron excluidos para el estudio de la CI (n=3).
- TH realizados con injertos extraídos por otros equipos de trasplante /Injertos procedentes de otros centros hospitalarios (n=5). Los injertos procedían de distintos Hospitales:
  - 4 del Hospital Universitario Clínico San Carlos (Madrid)
  - 1 del Hospital Juan Canalejo (La Coruña)

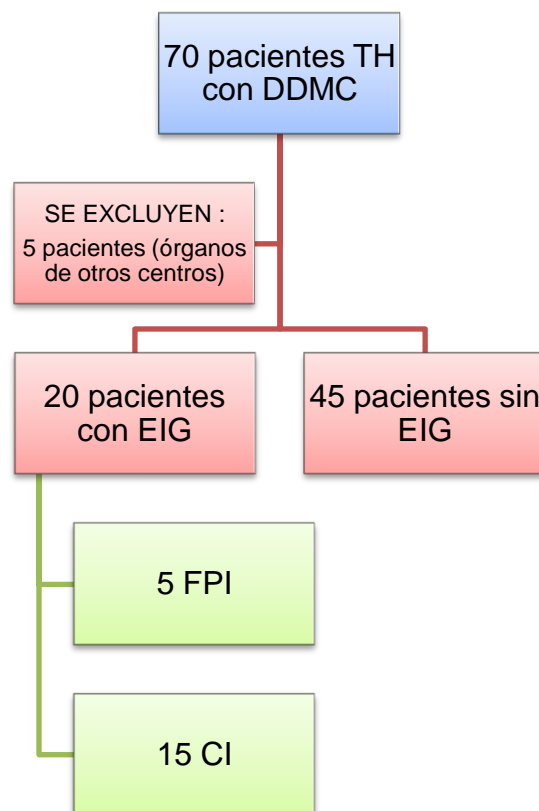


Figura 19: Muestra a estudio.

### 3.2. Diseño del estudio

- Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y descriptivo de los resultados obtenidos con el trasplante hepático de injertos procedentes de donantes después de muerte cardiocirculatoria no controlada, siendo el tipo de estudio de cohortes histórico.
- Análisis descriptivo de las variables del estudio
- Análisis comparativo de las variables del grupo estudio y del grupo control.
- Investigación de los factores de riesgo que influyen en el desarrollo posterior de evento isquémico grave o colangiopatía isquémica en los receptores de este tipo de órganos mediante análisis univariante y multivariante.
- Análisis comparativo entre los grupos de la supervivencia global y de la supervivencia actuarial del paciente y del injerto, excluyendo aquellos pacientes que fallecen intrahospitalariamente.
- Análisis comparativo de la supervivencia del injerto.
- Análisis de correlación entre las variables que fueron significativas en los estudios anteriores.

### 3.3. Definición de las variables a estudio

#### 3.3.1. Variables preoperatorias del receptor

- **Edad:** Se considera la edad del paciente, medida en años, el día de la intervención.
- **Sexo:** Variable dicotómica que define el sexo del paciente (hombre/mujer).
- **Fecha del trasplante:** Se considera el día en que el paciente se somete al trasplante hepático.
- **Etiología de la cirrosis hepática:** Define la causa que origina la enfermedad hepática terminal, causa por la que el paciente entra en LETH. Diferenciamos como agentes etiológicos: el VHC, cirrosis enólica, asociación de VHC y carcinoma hepatocelular (CHC), asociación de VHC y enolismo, asociación de VHB/ VHC, enolismo y CHC, asociación de VHC, VHB y VIH, asociación de hemocromatosis y VHC, cirrosis criptogénica, cirrosis autoinmune y otras combinaciones entre las ya mencionadas.
- **MELD:** Del acrónimo inglés MELD, Model for end- stage Liver Disease. Sistema de puntuación para medir la probabilidad de mortalidad en lista de espera. Utiliza los niveles séricos de bilirrubina, creatinina e INR. En este estudio hemos realizado el análisis de la puntuación MELD a través de la analítica que se realiza al paciente cuando ingresa para trasplantarse.

#### 3.3.2. Variables demográficas y antropométricas del donante

- **Edad del donante:** Se considera la edad del donante, medida en años, el día que éste fallece y es considerado como potencial donante.

- **Sexo:** Variable dicotómica que define el sexo del donante (hombre/mujer).
- **Peso:** Se considera el peso del donante, medido en kilogramos, el día que fallece y es considerado como potencial donante.
- **Talla:** Hemos considerado la talla del donante, medida en metros, el día que éste fallece y es considerado como potencial donante.
- **IMC:** Se calcula a través del peso y la talla del donante según la fórmula matemática.
- **Serología:** Se han realizado pruebas serológicas al donante el mismo día de su fallecimiento, a la llegada al hospital. Dentro de las pruebas serológicas realizadas se encuentra la detección sanguínea de VHC, VIH, VHB y CMV.
- **AB0 Rh:** Se ha realizado el análisis del serogrupo sanguíneo a todos los donantes incluidos en el estudio el mismo día del fallecimiento a su llegada al hospital.

### 3.3.3. Variables de preservación del donante

- **Biopsias de tiempo 0:** Define la biopsia tomada del injerto hepático justo antes del cierre del receptor, al finalizar el trasplante hepático.

Para analizar la biopsia de tiempo 0 se ha categorizado el daño de preservación obtenido, en:

- **Leve:** Cuando el daño de preservación es 1 ó 2.
- **Grave:** Cuando el daño de preservación es 3 ó 4.
- **Analíticas de preservación:** Son las analíticas que se realizan desde que el donante llega al hospital hasta que finaliza la extracción del injerto hepático. Se ha realizado el análisis de las

transaminasas (GOT y GPT), LDH y CPK en las distintas fases de obtención del órgano: primera analítica a su ingreso en UCI, entrada en PRN, salida de PRN y valores globales medios.

- **Tiempos de preservación:** Define los distintos tiempos existentes desde la PCR del donante al fin de la PRN:
  - A. Tiempo desde la PCR hasta el inicio de las maniobras de RCP básica.
  - B. Tiempo desde la PCR hasta el inicio de las maniobras de RCP avanzada.
  - C. Tiempo desde la PCR hasta la entrada en PRN.
  - D. Tiempo desde la PCR hasta la salida de la PRN.
  - E. Tiempo de duración de la PRN.
  
- **Tiempos de isquemia:** Define los distintos tiempos de isquemia a los que se somete al injerto hepático:
  - A. **Isquemia fría:** Define el intervalo de tiempo, medido en minutos, desde que se inicia la perfusión del órgano con la solución de preservación fría a 4°C hasta el final de ésta.
  - B. **Isquemia caliente:** Es el intervalo de tiempo, referido en minutos, entre la finalización de la isquemia fría y la reperusión del órgano (equivalente al tiempo de anastomosis).
  - C. **Isquemia total:** Comprende la suma de los dos tiempos anteriores, expresado también en minutos.
  
- **Parámetros medidos durante la PRN:** Define las variables medidas durante el intervalo de tiempo que dura la PRN del órgano donante:

- A. Flujo:** Volumen de sangre que se intercambia con el donante durante la PRN. Se ha realizado el análisis del flujo inicial, final, medio y valle. Se expresa en ml/min.
- B. pH:** Mide el pH que presenta el flujo sanguíneo del donante en el momento de la medición. Se ha realizado el análisis del pH inicial, final, medio y valle.
- C. Oxemia:** Mide el nivel de oxígeno en sangre del donante en el momento de obtención de la muestra. Se ha realizado el análisis de la oxemia inicial, final, media y valle. Se expresa en mmHg.
- D. Bicarbonato:** Mide el bicarbonato en sangre del donante en el momento de obtención de la muestra. Se ha realizado el análisis del bicarbonato inicial, final, media y valle. Se expresa en mEq/ L.
- E. Exceso de bases:** Mide el exceso de bases detectado en sangre del donante en la muestra extraída. Se ha realizado el análisis del exceso de bases inicial, final, media y valle.
- F. Hematocrito:** Define el hematocrito sanguíneo del donante en la muestra obtenida. Se ha realizado el análisis del hematocrito inicial, final, medio y valle. Se expresa en porcentaje (%).
- G. Sodio:** Define el nivel de sodio en sangre del donante en el momento de la extracción de la muestra. Se ha realizado el análisis del sodio inicial, final, medio y pico. Se expresa en mEq/L.
- H. Potasio:** Define el nivel de potasio en sangre del donante en el momento de la extracción de la muestra. Se ha realizado el análisis del potasio inicial, final, medio y pico. Se expresa en mEq/L.

- I. **Suero extra:** Mide el volumen extra, en mililitros, de suero que se ha transferido al donante durante la PRN.
- J. **Sangre extra:** Mide el volumen extra, en mililitros, de sangre que se ha transferido al donante durante la PRN.
- K. **Bicarbonato extra:** Mide el volumen extra, en mililitros, de sangre que se ha transferido al donante durante la PRN.
- L. **Volumen extra:** Mide el volumen total, en mililitros que se ha transferido al donante durante la PRN, sumando suero, sangre y bicarbonato.

#### 3.3.4. Variables intraoperatorias

Son las variables que hemos medido durante la intervención en el receptor:

- **Plasma fresco congelado:** Mide los concentrados de plasma fresco congelado, en mililitros, que han sido necesarios transfundir al receptor durante el trasplante hepático.
- **Concentrados de hematies:** Mide los concentrados de hematies, en mililitros, que han sido necesarios transfundir al receptor durante el trasplante hepático.
- **Fibrinógeno:** Mide la cantidad de fibrinógeno expresada en gramos que ha sido necesario pasar al receptor durante el trasplante hepático.

#### 3.3.5. Variables del postoperatorio inmediato

Son las variables analíticas que se han medido en el receptor durante los 7 primeros días postoperatorios:

- **Transaminasas (GOT y GPT):** Se ha realizado el análisis de las transaminasas en sangre del receptor, el primero (valor pico), tercero y séptimo día postoperatorio.
- **Bilirrubina:** Se ha realizado el análisis de la bilirrubina en sangre del receptor en el primero, tercero y séptimo día postoperatorio.
- **Parámetros de la Coagulación (INR, AP y TC):** Se ha realizado el análisis de la coagulación del receptor en el primero, tercero y séptimo día postoperatorio.
- **Amonio:** Se ha realizado el análisis de la amonemia en el receptor en el primer, tercer y séptimo día postoperatorio.

### 3.3.6. Variables de seguimiento

Son las variables que se han medido desde el postrasplante y durante todos los años de seguimiento en los pacientes trasplantados:

- **Rechazo agudo:** Se ha definido el rechazo agudo como un deterioro en la función del injerto que se pone de manifiesto en las alteraciones analíticas del perfil hepático y se confirma mediante biopsia hepática.
- **Hepatitis sobre el injerto:** Se define hepatitis sobre el injerto a la alteración del perfil hepático de un paciente trasplantado durante el seguimiento junto con una biopsia hepática que confirma la inflamación del injerto.
- **Retrasplante y causas del retrasplante:** Recoge los pacientes que han tenido que ser retrasplantados durante el seguimiento y la causa por la cual han tenido que ser retrasplantados.
- **Disfunción primaria del injerto (DPI):** Se ha definido DPI cuando se cumplen uno de los siguientes criterios en el postrasplante inmediato:



- A. Si la Bilirrubina es  $> 10$  en el 7º día postoperatorio
  - B. ó el INR es  $> 1,6$  en el 7ºDPO
  - C. ó GOT/GPT  $> 2000$  dentro de los 7 primeros días
- **Fallo Primario del injerto (FPI):** Se ha definido FPI como la no recuperación de la función hepatocelular que obliga a retrasplante urgente para su resolución en las siguientes 72-96 horas al TH.
  - **Evento isquémico grave (EIG):** Hemos definido EIG al desarrollo en los pacientes trasplantados de FPI o CI.
  - **Colangiopatía isquémica (CI):** Se ha definido CI como el conjunto de trastornos caracterizados por múltiples estenosis difusas del árbol biliar, en la ausencia de trombosis o estenosis de la arteria hepática, secundarias a un flujo sanguíneo alterado.

### 3.5. Diagnóstico de colangiopatía isquémica

Los pacientes trasplantados hepáticos en el Hospital Universitario 12 de Octubre, son seguidos estrechamente desde el postoperatorio inmediato por el equipo de trasplante hepático que realiza la intervención. Se realizan a diario analíticas con perfil hepático completo que permiten diagnosticar cualquier cambio que se produzca en el mismo.

Una vez que el paciente es dado de alta, es seguido en las consultas de trasplante de órganos abdominales donde se continúan realizando analíticas periódicas para poder detectar a tiempo cualquier alteración en la función del injerto.

En nuestro estudio los pacientes, ya fuera durante el seguimiento en planta o en consultas externas, han sido diagnosticados de CI mediante pruebas de imagen en todos los casos y en algunos además mediante biopsia hepática que confirma el diagnóstico.

Las pruebas de imagen fueron solicitadas tras objetivar una alteración analítica en el perfil hepático del paciente, con/sin síntomas acompañantes, tales como dolor abdominal focalizado en HCD, ictericia y/o fiebre.

Las pruebas de imagen más frecuentemente solicitadas para el diagnóstico de CI fueron: la ecografía doppler abdominal, la resonancia magnética hepática, y la colangiografía trans-parieto-hepática (CTPH), que en muchos casos, además de diagnóstica fue terapéutica.

Estos estudios demuestran múltiples estenosis/ arroscamientos del árbol biliar, así como dilataciones biliares previas a estas estenosis, en la ausencia de trombosis o estenosis de la arteria hepática.

A su vez, se ha definido seguimiento insuficiente para aquellos pacientes que han presentado un seguimiento inferior al número de días observado para el primer diagnóstico de la colangiopatía isquémica de los pacientes de la serie (día 46 postrasplante), con el fin de evitar el sesgo que supondría incluir en el estudio pacientes no analizables por el hecho de la

imposibilidad (muerte o retrasplante precoz) o muy baja probabilidad (seguimiento excesivamente corto) de desarrollar CI.

### **3.6. Indicación de tratamiento de la colangiopatía isquémica**

Todos los pacientes diagnosticados de CI en el Hospital Universitario 12 de Octubre presentaban alteraciones del perfil hepático, así como hallazgos compatibles con CI en las pruebas de imagen solicitadas, por lo que en todos los casos se ha propuesto para tratamiento radiológico intervencionista como primera opción de tratamiento, por ser esta técnica la menos invasiva.

En los casos en los que no fue posible la actuación radiológica intervencionista o ésta no fue suficientemente eficaz, los pacientes fueron evaluados caso a caso requiriendo alguno de ellos intervención quirúrgica o trasplante.

### **3.7. Aspectos éticos**

En este trabajo se respetaron los principios éticos recogidos en la Declaración de Helsinki (Adoptada por la Asamblea Médica Mundial en Helsinki, 1964 y enmendada anualmente por la misma organización. Última Asamblea General en Brasil, 2013).

El paciente firmó el documento de consentimiento informado específico.

Toda la información obtenida quedó sujeta al mismo nivel de confidencialidad que la contenida en la historia clínica (Ley 41/2002, Ley 15/1999, RD. 994/99).

### **3.8. Análisis estadístico**

#### **3.8.1. Estadística descriptiva**

Se obtiene una descripción general de las distintas variables del estudio.

Los valores de las variables cuantitativas o numéricas con distribución normal se han expresado mediante sus medidas de tendencia central, media o mediana, acompañadas de las medidas de dispersión, desviación estándar y rango intercuartílico cuando se creyó conveniente. Las variables cuantitativas que no seguían una distribución normal se han expresado mediante la mediana y el rango intercuartílico, añadiendo la media y la desviación estándar cuando se quiso especificar más la distribución de la variable.

Los valores de las variables cualitativas o no numéricas se han expresado como frecuencias absolutas y porcentajes.

#### **3.8.2. Estadística analítica**

##### **3.8.2.1. Análisis de asociación**

El estudio de asociación entre variables cualitativas se realizó mediante el test de la chi cuadrado de Pearson ( $\chi^2$ ) o el test exacto de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 0,05. La asociación entre variables cuantitativas se estudió mediante el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman.

En caso de cumplir la normalidad (test de Kolmogorov-Smirnov), la relación entre variables cualitativas y variables cuantitativas se estudió mediante la t de Student (dos grupos) o el análisis de la varianza ANOVA (más de dos grupos), usándose la corrección de Bonferroni para estudiar las comparaciones dos a dos.

Se estudió el cambio producido en el individuo evaluando las diferencias entre los dos momentos o las dos pruebas mediante el test no paramétrico de signos. Si las medidas fueron categóricas, se utilizó el test de simetría.

### **3.8.2.2. Modelos de regresión**

#### **3.8.2.2.1. Regresión logística**

##### **-Análisis univariante**

Utilizamos la regresión logística binaria de manera univariante para establecer asociaciones entre la variable evento y las variables independientes. Cuantificamos esta asociación mediante los odds ratio, aportando en todos los casos su intervalo de confianza al 95% y su significación estadística ( $p < 0,05$ ).

##### **-Análisis multivariante**

Se ha realizado también el análisis multivariante, utilizando la técnica de regresión de riesgos proporcionales de Cox o usando la regresión logística binaria. Para obtener un modelo final en el análisis multivariante se consideró tanto aquellos factores de riesgo con resultado significativo en el análisis univariante como aquellos que tenían cierto interés o relevancia dentro del estudio. Se calcula el odds para las variables independientes del modelo final, presentándose junto con sus intervalos de confianza al 95% y su significación estadística ( $p < 0,05$ ).

### **3.8.2.2. Análisis de la supervivencia**

#### **-Tablas de supervivencia**

Describimos el tiempo hasta el evento desarrollando las curvas de supervivencia mediante el método actuarial (método de Kaplan-Meier). Obtenemos la función de probabilidad de supervivencia. Se presentan las probabilidades de supervivencia sucedida a los 1, 3 y 5 años, junto con sus intervalos de confianza al 95%.

#### **-Tablas de supervivencia estratificada**

Se valora la relación entre los distintos factores o características de los pacientes y el tiempo hasta el evento, estimándose las curvas de supervivencia mediante el método actuarial, presentando en aquellos casos que fue posible la probabilidad de supervivencia sucedida a los 1, 3, y 5 años. La diferencia entre las distribuciones de supervivencia que aportan cada uno de los grupos que conforman un factor o una característica se valora mediante la prueba Log-rank. Se acompañan los resultados con gráficos de supervivencia.

### **3.8.3. Programa informático**

Para la realización de las pruebas estadísticas anteriores se utilizó el programa estadístico SPSS v.17.0 para Windows (Chicago, Illinois, EEUU) y SAS 9.3.

### **3.8.4. Diseño estadístico del estudio**

Para cumplir los objetivos de nuestro trabajo se planteó el siguiente análisis:

- Estudio descriptivo de las variables:



A. Antropométricas, de preservación y de isquemia del donante.

B. Intraoperatorias, postoperatorias inmediatas y de seguimiento del receptor.

- Análisis de Kaplan-Meier de la supervivencia del injerto y del receptor. Análisis univariante y multivariante de regresión de Cox.
- Análisis de correlación entre las variables que fueron significativas en los estudios anteriores mediante los coeficientes de correlación de Spearman.

## 4.-RESULTADOS

---

## 4. Resultados

### 4.1. Análisis de las variables preoperatorias del receptor

Se ha realizado un análisis comparativo de variables preoperatorias del receptor y se han contrastado con las variables cualitativas evento isquémico grave y colangiopatía isquémica. Los valores obtenidos para la muestra global y grupos de estudio, se exponen en las tablas 5 y 6 respectivamente, en formato de valor medio y desviación estándar en el caso de tratarse de variables cuantitativas, y de razón y porcentaje en caso de tratarse de variables cualitativas. En las tablas también se refiere el resultado comparativo en forma de significación estadística (p), y se ha marcado en negrita cuando se ha alcanzado una significación igual o inferior a 0,05.

Tabla 5. Variables preoperatorias del receptor en función de los EIG

| Variables preoperatorias       | Muestra                  | EIG                       | No EIG                         | P            |
|--------------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------|
| <b>Sexo:</b><br>Varón<br>Mujer | 50 (76,9%)<br>15 (23,1%) | 18/20 (90%)<br>2/20 (10%) | 32/45 (71,1%)<br>13/45 (28,9%) | 0,120        |
| <b>Cirrosis VHC</b>            | 41 (63,1%)               | 8/20 (40%)                | 33/45 (73,4%)                  | <b>0,014</b> |
| <b>Edad (años)</b>             | 58,5 $\pm$ 8,2           | 58.6 $\pm$ 8.1            | 58.1 $\pm$ 8.4                 | 0,819        |
| <b>MELD</b>                    | 14,9 $\pm$ 5,5           | 14.6 $\pm$ 4.5            | 14.8 $\pm$ 5.9                 | 0,794        |

Tabla 6. Variables preoperatorias del receptor en función de la CI

| Variables preoperatorias       | Muestra                  | CI                            | No CI                          | P            |
|--------------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------|
| <b>Sexo:</b><br>Varón<br>Mujer | 50 (76,9%)<br>15 (23,1%) | 13/15 (86,7%)<br>2/15 (13,3%) | 30/42 (71,4%)<br>12/42 (28,6%) | 0,312        |
| <b>Cirrosis VHC</b>            | 41 (63,1%)               | 5/15 (33,3%)                  | 30/42 (71,4%)                  | <b>0,014</b> |
| <b>Edad</b>                    | 58,5 ± 8,2               | 60,2 ± 7,6                    | 58,2 ± 8,8                     | 0,426        |
| <b>MELD</b>                    | 14,9 ± 5,5               | 14,40 ± 3,7                   | 14,9 ± 5,9                     | 0,759        |

Se añade una tabla adicional que describe la etiología de la enfermedad hepática que estableció la indicación de trasplante:

Tabla 7: Etiología de la cirrosis de los receptores trasplantados con DDMC en nuestra serie

| Etiología de la cirrosis  | Pacientes (%) |
|---------------------------|---------------|
| <b>VHC-CHC</b>            | 19 (29,2%)    |
| <b>OH-VHC</b>             | 3 (4,6%)      |
| <b>OH-VHC-CHC</b>         | 3 (4,6%)      |
| <b>VHC-VIH-CHC</b>        | 1 (1,5%)      |
| <b>VHC</b>                | 14 (21,5%)    |
| <b>OH</b>                 | 14 (21,5%)    |
| <b>OH-CHC</b>             | 4 (6,2%)      |
| <b>OH-VHB-CHC</b>         | 1 (1,5%)      |
| <b>VHB-CHC</b>            | 2 (3,1%)      |
| <b>Hemocromatosis-VHC</b> | 1 (1,5%)      |
| <b>Criptogénica</b>       | 2 (3,1%)      |
| <b>Autoinmune</b>         | 1 (1,5%)      |

## 4.2. Análisis de las variables genéricas del donante

Se ha realizado un análisis comparativo de variables del donante y se han contrastado con las variables cualitativas evento isquémico grave y colangiopatía isquémica. Los valores obtenidos para la muestra global y grupos de estudio, se exponen en las tablas 8, 9, 10 y 11, en formato de valor medio, desviación estándar y rango en el caso de tratarse de variables cuantitativas, y de razón y porcentaje en caso de tratarse de variables cualitativas. En las tablas también se refiere el resultado comparativo en forma de significación estadística (p), y se ha marcado en **negrita** cuando se ha alcanzado una significación igual o inferior a 0,05.

**Tabla 8. Variables demográficas del donante en función de los EIG**

| <b>Variables (unidades)</b>                  | <b>Muestra (rango o razón)</b> | <b>Evento isquémico grave</b> | <b>No Evento isquémico grave</b> | <b>P</b> |
|--|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------|
| <b>Sexo:</b><br><b>Varón</b><br><b>Mujer</b> | 57 (87,7%)<br>8 (12,3%)        | 19/20 (95%)<br>1/20 (5%)      | 38/45 (84,4%)<br>7/45 (15,6%)    | 0,417    |
| <b>Edad (años)</b>                           | 40,8 ± 9,9<br>(r: 18-56)       | 40,7 ± 10,9                   | 40,8 ± 9,4                       | 0,957    |
| <b>Talla (cm)</b>                            | 172,3 ± 8<br>(r: 155-190)      | 172,1 ± 5,4                   | 172,4 ± 8,8                      | 0,922    |
| <b>Peso (Kg)</b>                             | 79,6 ± 9,9<br>(r: 60-100)      | 79,8 ± 8,4                    | 79,6 ± 10,5                      | 0,942    |
| <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>                | 26,2 ± 2,3<br>(r:21,4-32)      | 26 ± 2,7                      | 26,3 ± 2,2                       | 0,712    |

**Tabla 9. Serología del donante en función de los EIG**

| <b>Variables</b>   | <b>Muestra</b> | <b>EIG</b>  | <b>No EIG</b> | <b>p</b> |
|--------------------|----------------|-------------|---------------|----------|
| Serología CMV      | 48/65 (73,8%)  | 13/20 (65%) | 35/45 (77,8%) | 0,361    |
| Serología Anticore | 6/65 (9,2%)    | 0/20 (0%)   | 6/45 (13,3%)  | 0,166    |
| Serología VHC      | 3/65 (4,6%)    | 1/20 (5%)   | 2/45 (4,4%)   | 1,000    |

Tabla 10. Variables demográficas del donante en función de la CI

| Variables (unidades)           | Muestra (rango o razón)       | CI                   | No CI                         | P     |
|--------------------------------|-------------------------------|----------------------|-------------------------------|-------|
| <b>Sexo:</b><br>Varón<br>Mujer | 57 (87,7%)<br>8 (12,3%)       | 15/15 (100%)<br>0/15 | 35/42 (83,4%)<br>7/42 (16,7%) | 0,172 |
| <b>Edad (años)</b>             | 40,8 $\pm$ 9,9<br>(r: 18-56)  | 40,4 $\pm$ 10,2      | 41,2 $\pm$ 9,7                | 0,813 |
| <b>Talla (cm)</b>              | 172,3 $\pm$ 8<br>(r: 155-190) | 172,8 $\pm$ 5,5      | 172 $\pm$ 9                   | 0,806 |
| <b>Peso (Kg)</b>               | 79,6 $\pm$ 9,9<br>(r: 60-100) | 79,3 $\pm$ 8,4       | 78,7 $\pm$ 10,2               | 0,845 |
| <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>  | 26,2 $\pm$ 2,3<br>(r:21,4-32) | 26,8 $\pm$ 1,9       | 26,3 $\pm$ 2,3                | 0,646 |

Tabla 11. Serología del donante en función de la CI

| Variable           | Muestra (razón) | CI          | No CI       | P     |
|--------------------|-----------------|-------------|-------------|-------|
| Serología CMV      | 48/65 (73,8%)   | 12/15 (80%) | 29/42 (69%) | 0,517 |
| Serología Anticore | 6/65 (9,2%)     | 3/15 (20%)  | 3/42 (7,1%) | 0,180 |
| Serología VHC      | 3/65 (4,6%)     | 0/15        | 3/42 (7,1%) | 0,559 |

### 4.3. Análisis de las variables de preservación del donante

Se ha realizado un análisis comparativo de variables de preservación del donante y se han contrastado con las variables cualitativas evento isquémico grave y colangiopatía isquémica. Los valores obtenidos para la muestra global y grupos de estudio, se exponen en las tablas 12, 13, 14 y 15, en formato de valor medio y desviación estándar en el caso de tratarse de variables cuantitativas, y de razón y porcentaje en caso de tratarse de variables cualitativas. En las tablas también se refiere el resultado comparativo en forma de significación estadística (p), y se ha marcado en **negrita** cuando se ha alcanzado una significación igual o inferior a 0,05.

#### 4.3.1. Biopsias de Tiempo 0

Se ha realizado el análisis del daño de preservación encontrado en la biopsia obtenida durante el trasplante hepático de los pacientes del estudio. Diez de las biopsias no fueron remitidas.

Tabla 12: Tipo de daño de recolección en función de los EIG

| <b>Daño de recolección</b> | <b>Muestra (razón)</b> | <b>EIG (%)</b> | <b>No EIG (%)</b> | <b>p</b> |
|----------------------------|------------------------|----------------|-------------------|----------|
| <b>Leve</b>                | 36/55 (65,5%)          | 7/16 (43,8%)   | 29/39 (74,4%)     | 0,081    |
| <b>Grave</b>               | 19 (34,5%)             | 9/16 (56,2%)   | 10/39 (25,6%)     |          |

Tabla 13: Tipo de daño de recolección en función de la CI

| <b>Daño de recolección</b> | <b>Muestra (razón)</b> | <b>CI (%)</b> | <b>No CI (%)</b> | <b>p</b> |
|----------------------------|------------------------|---------------|------------------|----------|
| <b>Leve</b>                | 36/55 (65,5%)          | 4/11 (36,4%)  | 26/36 (72,2%)    | 0,064    |
| <b>Grave</b>               | 19 (34,5%)             | 7/11 (63,6%)  | 10/36 (27,8%)    |          |

#### 4.3.2. Analíticas de preservación

Se ha realizado el análisis de distintos parámetros sanguíneos en el donante durante distintos momentos de la PRN. Así, se ha determinado el valor de las transaminasas (GOT/GPT), la CPK y la LDH a su llegada al hospital, a la entrada de la PRN, a la salida de la PRN y sus valores medios.

En cuanto al análisis de estos parámetros, en el caso del valor de la CPK y LDH a la salida de la PRN solamente se han podido recuperar 8 casos para la CPK y 20 para la LDH en el grupo de los 65 pacientes y en 7 casos para la CPK y 18 para la LDH en el grupo de los 57 pacientes, y los cálculos se han realizado de acuerdo a estos datos.

Tabla 14. Variables de preservación: Analíticas de preservación en función de los EIG

| Analíticas de preservación (UI/L) | Muestra (rango)                  | EIG (UI/L)      | No EIG (UI/L) | p            |
|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------|---------------|--------------|
| <b>GOT primera analítica</b>      | 143 $\pm$ 246<br>(r: 27-1953)    | 192 $\pm$ 429   | 121 $\pm$ 86  | 0,300        |
| <b>GPT primera analítica</b>      | 140 $\pm$ 219<br>(r: 25-1650)    | 179 $\pm$ 364   | 123 $\pm$ 107 | 0,353        |
| <b>GOT entrada</b>                | 152 $\pm$ 266<br>(r: 27-1953)    | 244 $\pm$ 465   | 112 $\pm$ 78  | 0,072        |
| <b>GPT entrada</b>                | 144 $\pm$ 244<br>(r: 16-1650)    | 230 $\pm$ 419   | 107 $\pm$ 89  | 0,066        |
| <b>LDH entrada</b>                | 596 $\pm$ 535<br>(r: 102-3792)   | 774 $\pm$ 823   | 499 $\pm$ 247 | 0,072        |
| <b>CPK entrada</b>                | 329 $\pm$ 526<br>(r: 34-3512)    | 488 $\pm$ 842   | 240 $\pm$ 159 | 0,110        |
| <b>GOT salida</b>                 | 201 $\pm$ 98<br>(r: 50-566)      | 191 $\pm$ 95    | 204 $\pm$ 100 | 0,673        |
| <b>GPT salida</b>                 | 148 $\pm$ 110<br>(r: 32-640)     | 146 $\pm$ 111   | 149 $\pm$ 112 | 0,934        |
| <b>LDH salida</b>                 | 612 $\pm$ 448<br>(r: 60-1760)    | 721 $\pm$ 456   | 539 $\pm$ 447 | 0,354        |
| <b>CPK salida</b>                 | 1018 $\pm$ 1352<br>(r: 106-3512) | 2151 $\pm$ 1786 | 339 $\pm$ 256 | <b>0,056</b> |
| <b>GOT media</b>                  | 178 $\pm$ 258<br>(r: 40-1953)    | 259 $\pm$ 447   | 143 $\pm$ 81  | 0,094        |
| <b>GPT media</b>                  | 159 $\pm$ 239<br>(r: 30-1650)    | 237 $\pm$ 404   | 124 $\pm$ 92  | 0,079        |



Tabla 15. Variables de preservación: Analíticas de preservación en función de la CI

| Analíticas de preservación (UI/L) | Muestra (rango)                  | CI (UI/L)       | No CI (UI/L)  | p     |
|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------|---------------|-------|
| <b>GOT primera analítica</b>      | 143 $\pm$ 246<br>(r: 27-1953)    | 81 $\pm$ 43     | 123 $\pm$ 88  | 0,098 |
| <b>GPT primera analítica</b>      | 140 $\pm$ 219<br>(r: 25-1650)    | 79 $\pm$ 59     | 123 $\pm$ 110 | 0,154 |
| <b>GOT entrada</b>                | 152 $\pm$ 266<br>(r: 27-1953)    | 151 $\pm$ 239   | 116 $\pm$ 81  | 0,403 |
| <b>GPT entrada</b>                | 144 $\pm$ 244<br>(r: 16-1650)    | 148 $\pm$ 266   | 109 $\pm$ 92  | 0,413 |
| <b>LDH entrada</b>                | 596 $\pm$ 535<br>(r: 102-3792)   | 579 $\pm$ 430   | 503 $\pm$ 244 | 0,443 |
| <b>CPK entrada</b>                | 329 $\pm$ 526<br>(r: 34-3512)    | 572 $\pm$ 983   | 245 $\pm$ 162 | 0,080 |
| <b>GOT salida</b>                 | 201 $\pm$ 98<br>(r: 50-566)      | 172 $\pm$ 64    | 209 $\pm$ 103 | 0,253 |
| <b>GPT salida</b>                 | 148 $\pm$ 110<br>(r: 32-640)     | 123 $\pm$ 45    | 152 $\pm$ 116 | 0,408 |
| <b>LDH salida</b>                 | 612 $\pm$ 448<br>(r: 60-1760)    | 600 $\pm$ 328   | 565 $\pm$ 459 | 0,862 |
| <b>CPK salida</b>                 | 1018 $\pm$ 1352<br>(r: 106-3512) | 2151 $\pm$ 1786 | 379 $\pm$ 276 | 0,100 |
| <b>GOT media</b>                  | 178 $\pm$ 258<br>(r: 40-1953)    | 170 $\pm$ 233   | 145 $\pm$ 83  | 0,541 |
| <b>GPT media</b>                  | 159 $\pm$ 239<br>(r: 30-1650)    | 157 $\pm$ 262   | 125 $\pm$ 95  | 0,497 |

#### 4.3.3. Tiempos de preservación

Se han analizado los tiempos de preservación del injerto procedente de DDMC desde la PCR hasta la salida de la PRN. Los resultados se recogen en la tabla 16 y 17.

Tabla 16. Variables de preservación: Tiempos de preservación en función de los EIG

| Tiempos de preservación (minutos) | Muestra (rango)                  | EIG              | No EIG           | p            |
|-----------------------------------|----------------------------------|------------------|------------------|--------------|
| Tiempo desde PCR a RCP básica     | 3,6 $\pm$ 4,3<br>(r: 0-15)       | 5,6 $\pm$ 4,4    | 2,5 $\pm$ 3,9    | <b>0,016</b> |
| Tiempo desde PCR a RCP avanzada   | 11,9 $\pm$ 7,2<br>(r: 0-30)      | 15,3 $\pm$ 7,9   | 10,4 $\pm$ 6,4   | <b>0,010</b> |
| Tiempo desde PCR a entrada PRN    | 129,9 $\pm$ 15,6<br>(r: 70-160)  | 135,6 $\pm$ 10,5 | 127,3 $\pm$ 16,9 | <b>0,046</b> |
| Tiempo desde PCR a fin PRN        | 330,2 $\pm$ 49,3<br>(r: 180-410) | 333,2 $\pm$ 44,2 | 328,9 $\pm$ 51,8 | 0,748        |
| Tiempo en PRN                     | 202,8 $\pm$ 42<br>(r: 110-285)   | 197,5 $\pm$ 47,6 | 205,2 $\pm$ 39,5 | 0,502        |

Tabla 17. Variables de preservación: Tiempos de preservación en función de la CI

| Tiempos de preservación (minutos) | Muestra (rango)                  | CI               | No CI            | p            |
|-----------------------------------|----------------------------------|------------------|------------------|--------------|
| Tiempo desde PCR a RCP básica     | 3,6 $\pm$ 4,3<br>(r: 0-15)       | 6,2 $\pm$ 4,5    | 2,2 $\pm$ 3,7    | <b>0,004</b> |
| Tiempo desde PCR a RCP avanzada   | 11,9 $\pm$ 7,2<br>(r: 0-30)      | 17,1 $\pm$ 7,7   | 10,3 $\pm$ 6,4   | <b>0,001</b> |
| Tiempo desde PCR a entrada PRN    | 129,9 $\pm$ 15,6<br>(r: 70-160)  | 138,3 $\pm$ 10,5 | 126,8 $\pm$ 17,2 | <b>0,019</b> |
| Tiempo desde PCR a fin PRN        | 330,2 $\pm$ 49,3<br>(r: 180-410) | 333,6 $\pm$ 47   | 328,5 $\pm$ 53,3 | 0,744        |
| Tiempo en PRN                     | 202,8 $\pm$ 42<br>(r: 110-285)   | 195,2 $\pm$ 50,5 | 205,5 $\pm$ 40,2 | 0,431        |

#### 4.3.4. Tiempos de isquemia

Se han analizado los tiempos de isquemia fría, isquemia caliente e isquemia total. Los resultados se recogen en las tablas 18 y 19 respectivamente.

Tabla 18: Tiempos de isquemia en función de los EIG

| Tiempos de isquemia (minutos) | Muestra (rango)                  | EIG              | No EIG           | p            |
|-------------------------------|----------------------------------|------------------|------------------|--------------|
| Isquemia fría                 | 407,7 $\pm$ 77,5<br>(r: 265-640) | 428,2 $\pm$ 69   | 398,6 $\pm$ 80,1 | 0,180        |
| Isquemia caliente             | 70,3 $\pm$ 34,5<br>(r: 40-300)   | 81,9 $\pm$ 56,8  | 64,9 $\pm$ 14,9  | 0,084        |
| Isquemia total                | 478 $\pm$ 77<br>(r: 305-695)     | 510,2 $\pm$ 70,2 | 458,7 $\pm$ 72,6 | <b>0,015</b> |

Tabla 19. Tiempos de isquemia en función de la CI

| Tiempos de isquemia (minutos) | Muestra (rango)                  | CI               | No CI            | p     |
|-------------------------------|----------------------------------|------------------|------------------|-------|
| Isquemia fría                 | 407,7 $\pm$ 77,5<br>(r: 265-640) | 419,9 $\pm$ 52,1 | 402,5 $\pm$ 81   | 0,461 |
| Isquemia caliente             | 70,3 $\pm$ 34,5<br>(r: 40-300)   | 65,34 $\pm$ 12,5 | 64,8 $\pm$ 15,2  | 0,905 |
| Isquemia total                | 478 $\pm$ 77<br>(r: 305-695)     | 485,2 $\pm$ 47,9 | 462,2 $\pm$ 72,4 | 0,276 |

#### 4.3.5. Parámetros medidos durante la PRN

Se han recogido una serie de parámetros mientras el donante permanece en PRN. Estos datos han sido: flujos, pH, oxemia, bicarbonato, exceso de base, hematocrito, sodio, potasio, y volumen de suero, plasma y bicarbonato infundido/transfundido. Los resultados se muestran en las tablas 20 y 21.

Tabla 20: Variables de la PRN en función de los EIG

| Parámetros PRN     | Muestra (rango)                  | EIG            | No EIG         | p            |
|--------------------|----------------------------------|----------------|----------------|--------------|
| Flujo inicial (ml) | 3975 $\pm$ 675<br>(r:401-5070)   | 3819 $\pm$ 518 | 4049 $\pm$ 732 | 0,226        |
| Flujo final (ml)   | 3506 $\pm$ 738<br>(r:1400-5070)  | 3190 $\pm$ 715 | 3657 $\pm$ 708 | <b>0,022</b> |
| Flujo medio (ml)   | 3698 $\pm$ 532<br>(r:2278- 5070) | 3410 $\pm$ 478 | 3834 $\pm$ 505 | <b>0,003</b> |

| Parámetros PRN              | Muestra (rango)                 | EIG         | No EIG      | p            |
|-----------------------------|---------------------------------|-------------|-------------|--------------|
| Flujo valle (ml)            | 3317 ± 806<br>(r: 401-5070)     | 3099 ± 677  | 3421 ± 849  | 0,153        |
| pH inicial                  | 7,1 ± 0,2<br>(r: 6,7-7,5)       | 7,1 ± 0,2   | 7,1 ± 0,2   | 0,497        |
| pH final                    | 7,4 ± 0,1<br>(r: 7-7,7)         | 7,4 ± 0,2   | 7,4 ± 0,1   | 0,651        |
| pH medio                    | 7,3 ± 0,1<br>(r: 7- 7,6)        | 7,3 ± 0,2   | 7,3 ± 0,1   | 0,368        |
| pH valle                    | 7,1 ± 0,1<br>(r: 6,7-7,5)       | 7,1 ± 0,1   | 7,1 ± 0,2   | 0,199        |
| oxemia inicial (mmHg)       | 251 ± 103<br>(r: 11- 547)       | 237 ± 76    | 257 ± 114   | 0,480        |
| Oxemia final (mmHg)         | 257 ± 45<br>(r: 158-366)        | 239 ± 43    | 265 ± 45    | <b>0,039</b> |
| oxemia medio (mmHg)         | 255 ± 45<br>(r: 168-434)        | 240 ± 36    | 261 ± 47    | 0.087        |
| Oxemia valle (mmHg)         | 202 ± 60<br>(r: 19-352)         | 196 ± 41    | 205,2 ± 67  | 0,567        |
| Bicarbonato inicial (mEq/L) | 17,5 ± 7,1<br>(r: 5,5-38,7)     | 17,7 ± 8,5  | 17,4 ± 6,5  | 0.917        |
| Bicarbonato final (mEq/L)   | 22,9 ± 5,7<br>(r: 7,2-35,4)     | 22,7 ± 6,5  | 23 ± 5,3    | 0,868        |
| Bicarbonato medio (mEq/L)   | 20,2 ± 5<br>(r: 8,4-35,4)       | 19,4 ± 6,2  | 20,6 ± 4,5  | 0,385        |
| Bicarbonato valle (mEq/L)   | 13,9 ± 6<br>(r: 3,8- 35,4)      | 13,2 ± 6,9  | 14,2 ± 5,5  | 0,553        |
| BeB inicial                 | -12,5 ± 19,9<br>(r: -27,2-14,5) | -9,2 ± 11,6 | -11 ± 8,1   | 0,505        |
| BeB final                   | -1,4 ± 7,2<br>(r: -24-17)       | -2,6 ± 7,9  | -1 ± 6,9    | 0,394        |
| BeB medio                   | -5,5 ± 6,2<br>(r: -23-5,6)      | -5,9 ± 7,6  | -5,3 ± 5,5  | 0,704        |
| BeB valle (%)               | -16,7 ± 21,7<br>(r: -27,2-14,5) | -13 ± 8,5   | -13,2 ± 6,5 | 0,957        |
| Hto inicial (%)             | 23,2 ± 5,9<br>(r: 15-43)        | 22,1 ± 4,9  | 23,6 ± 6,3  | 0,363        |
| Hto final (%)               | 24,1 ± 3,3<br>(r: 15-34)        | 23,7 ± 2,6  | 24,4 ± 3,6  | 0,456        |
| Hto medio (%)               | 23,8 ± 7,2<br>(r: 15-74)        | 22,4 ± 2,5  | 24,5 ± 8,5  | 0,292        |
| Hto valle (%)               | 19,8 ± 3,3<br>(r: 10-27)        | 19,8 ± 2,7  | 19,9 ± 3,5  | 0,880        |

| Parámetros PRN     | Muestra (rango)            | EIG         | No EIG      | p            |
|--------------------|----------------------------|-------------|-------------|--------------|
| Na inicial (mEq/L) | 140 ± 11<br>(r: 126-199)   | 141 ± 8     | 139,2 ± 12  | 0,623        |
| Na final (mEq/L)   | 144 ± 6<br>(r: 133-166)    | 145 ± 6     | 144 ± 6     | 0,505        |
| Na medio (mEq/L)   | 142 ± 6<br>(r: 132-158)    | 143 ± 6     | 142 ± 6     | 0,436        |
| Na pico (mEq/L)    | 147 ± 10<br>(r: 133-199)   | 147 ± 7     | 147 ± 11    | 0,982        |
| K inicial (mEq/L)  | 6,3 ± 1,5<br>(r: 2,4-9,3)  | 6,4 ± 1,6   | 6,2 ± 1,4   | 0,542        |
| K final (mEq/L)    | 6,1 ± 1,8<br>(r: 2,4-9,2)  | 7,1 ± 1,4   | 5,7 ± 1,8   | <b>0,004</b> |
| K medio (mEq/L)    | 6,4 ± 1,3<br>(r: 3,8-8,9)  | 7,1 ± 1,1   | 6,2 ± 1,4   | <b>0,022</b> |
| K Pico (mEq/L)     | 7,3 ± 1,3<br>(r: 4,5-9,9)  | 7,9 ± 1,4   | 7,1 ± 1,3   | <b>0,029</b> |
| Suero (ml)         | 798 ± 890<br>(r: 0-4500)   | 916 ± 1176  | 744 ± 737   | 0,490        |
| Sangre (ml)        | 428 ± 468<br>(r: 0-1800)   | 626 ± 547   | 338 ± 402   | <b>0,024</b> |
| Bicarbonato (ml)   | 179 ± 154<br>(r: 0-650)    | 166 ± 184   | 184 ± 140   | 0,667        |
| Volumen total (ml) | 1543 ± 1249<br>(r: 0-6000) | 1913 ± 1618 | 1376 ± 1021 | 0,120        |

Tabla 21: Variables de la PRN en función de la CI

| Parámetros PRN     | Muestra (rango)               | CI         | No CI      | p     |
|--------------------|-------------------------------|------------|------------|-------|
| Flujo inicial (ml) | 3975 ± 675<br>(r: 401-5070)   | 3849 ± 558 | 4035 ± 716 | 0,388 |
| Flujo final (ml)   | 3506 ± 738<br>(r: 1400-5070)  | 3421 ± 502 | 3644 ± 670 | 0,267 |
| Flujo medio (ml)   | 3698 ± 532<br>(r: 2278- 5070) | 3579 ± 342 | 3821 ± 469 | 0,085 |
| Flujo valle (ml)   | 3317 ± 806<br>(r: 401-5070)   | 3318 ± 488 | 3413 ± 823 | 0,688 |
| pH inicial         | 7,1 ± 0,2<br>(r: 6,7-7,5)     | 7,1 ± 0,2  | 7,1 ± 0,2  | 0,566 |
| pH final           | 7,4 ± 0,1<br>(r: 7-7,7)       | 7,4 ± 0,2  | 7,4 ± 0,1  | 0,328 |

| Parámetros PRN              | Muestra (rango)                 | CI          | No CI       | p            |
|-----------------------------|---------------------------------|-------------|-------------|--------------|
| pH medio                    | 7,3 ± 0,1<br>(r: 7- 7,6)        | 7,3 ± 0,2   | 7,3 ± 0,1   | 0,366        |
| pH valle                    | 7,1 ± 0,1<br>(r: 6,7-7,5)       | 7,1 ± 0,2   | 7,1 ± 0,2   | 0,308        |
| oxemia inicial (mmHg)       | 251 ± 103<br>(r: 11- 547)       | 241 ± 85    | 259 ± 115   | 0,589        |
| Oxemia final (mmHg)         | 257 ± 45<br>(r: 158-366)        | 239 ± 47    | 270 ± 41    | <b>0,023</b> |
| oxemia medio (mmHg)         | 255 ± 45<br>(r: 168-434)        | 240 ± 38    | 265 ± 46    | 0,077        |
| Oxemia valle (mmHg)         | 202 ± 60<br>(r: 19-352)         | 193 ± 46    | 210 ± 68    | 0,394        |
| Bicarbonato inicial (mEq/l) | 17,5 ± 7,1<br>(r: 5,5-38,7)     | 17,6 ± 9,3  | 17,7 ± 6,5  | 0,957        |
| Bicarbonato final (mEq/l)   | 22,9 ± 5,7<br>(r: 7,2-35,4)     | 22,8 ± 7,4  | 23,4 ± 5,3  | 0,743        |
| Bicarbonato medio (mEq/l)   | 20,2 ± 5<br>(r: 8,4-35,4)       | 19,4 ± 6,6  | 21 ± 4,4    | 0,342        |
| Bicarbonato valle (mEq/l)   | 13,9 ± 6<br>(r: 3,8- 35,4)      | 13,9 ± 7,4  | 14,2 ± 5,4  | 0,833        |
| BeB inicial                 | -12,5 ± 19,9<br>(r: -27,2-14,5) | -8,4 ± 12,3 | -10,4 ± 7,9 | 0,478        |
| BeB final                   | -1,4 ± 7,2<br>(r: -24-17)       | -2,9 ± 8,8  | -0,2 ± 6,5  | 0,227        |
| BeB medio                   | -5,5 ± 6,2<br>(r: -23-5,6)      | -5,7 ± 7,7  | -4,9 ± 5,3  | 0,655        |
| BeB valle                   | -16,7 ± 21,7<br>(r: -27,2-14,5) | -12,4 ± 7,9 | -12,9 ± 6,2 | 0,802        |
| Hto inicial (%)             | 23,2 ± 5,9<br>(r: 15-43)        | 22,2 ± 5    | 23,4 ± 6,3  | 0,536        |
| Hto final (%)               | 24,1 ± 3,3<br>(r: 15-34)        | 24,1 ± 2,9  | 24,5 ± 3,7  | 0,685        |
| Hto medio (%)               | 23,8 ± 7,2<br>(r: 15-74)        | 22,5 ± 2,5  | 24,6 ± 8,8  | 0,370        |
| Hto valle (%)               | 19,8 ± 3,4<br>(r: 10-27)        | 19,9 ± 2,8  | 19,8 ± 3,7  | 0,992        |
| Na inicial (mEq/l)          | 140 ± 11<br>(r: 126-199)        | 141 ± 6     | 139 ± 12    | 0,582        |
| Na final (mEq/l)            | 144 ± 6<br>(r: 133-166)         | 145 ± 7     | 144 ± 6     | 0,489        |

| Parámetros PRN     | Muestra (rango)                | CI              | No CI           | p            |
|--------------------|--------------------------------|-----------------|-----------------|--------------|
| Na medio (mEq/l)   | $142 \pm 6$<br>(r: 132-158)    | $144 \pm 6$     | $142 \pm 7$     | 0,334        |
| Na pico (mEq/l)    | $147 \pm 10$<br>(r: 133-199)   | $147 \pm 7$     | $147 \pm 12$    | 0,925        |
| K inicial (mEq/l)  | $6,3 \pm 1,5$<br>(r: 2,4-9,3)  | $6,1 \pm 1,7$   | $6,1 \pm 1,4$   | 0,980        |
| K final (mEq/l)    | $6,1 \pm 1,8$<br>(r: 2,4-9,2)  | $6,9 \pm 1,4$   | $5,5 \pm 1,7$   | <b>0,010</b> |
| K medio (mEq/l)    | $6,4 \pm 1,3$<br>(r: 3,8-8,9)  | $6,8 \pm 1,1$   | $6,1 \pm 1,3$   | 0,063        |
| K Pico (mEq/l)     | $7,3 \pm 1,3$<br>(r: 4,5-9,9)  | $7,7 \pm 1,4$   | $7 \pm 1,2$     | 0,108        |
| Suero (ml)         | $798 \pm 890$<br>(r: 0-4500)   | $971 \pm 1243$  | $783 \pm 745$   | 0,505        |
| Sangre (ml)        | $428 \pm 468$<br>(r: 0-1800)   | $643 \pm 550$   | $351 \pm 410$   | <b>0,042</b> |
| Bicarbonato (ml)   | $179 \pm 154$<br>(r: 0-650)    | $210 \pm 194$   | $184 \pm 144$   | 0,606        |
| Volumen total (ml) | $1543 \pm 1249$<br>(r: 0-6000) | $1975 \pm 1734$ | $1446 \pm 1009$ | 0,175        |

#### 4.4. Resultados del trasplante hepático con donantes DMC

Se ha realizado un análisis comparativo de las variables postoperatorias del receptor y se han contrastado con las variables cualitativas evento isquémico grave y colangiopatía isquémica. Los valores obtenidos para la muestra global y grupos de estudio, se exponen en las tablas 22,23, 24,25,26,27,32 y 33 en formato de valor medio y desviación estándar en el caso de tratarse de variables cuantitativas, y de razón y porcentaje en caso de tratarse de variables cualitativas. En las tablas también se refiere el resultado comparativo en forma de significación estadística (p), y se ha marcado en negrita cuando se ha alcanzado una significación igual o inferior a 0,05.

##### 4.4.1. Transfusión intraoperatoria de sangre y hemoderivados

Se han analizado los concentrados de plasma fresco congelado (PFC) y de hematíes que han sido necesarios transfundir al receptor durante el TH, así como los gramos de fibrinógeno requeridos. Los resultados se muestran en las Tablas 22 y 23.

**Tabla 22: Variables intraoperatorias del receptor en función de los EIG**

| Transfusión i.o                | Muestra (rango)          | EIG         | No EIG     | p            |
|--------------------------------|--------------------------|-------------|------------|--------------|
| <b>PFC (concentrados)</b>      | 17,3 ± 12,6<br>(r: 0-70) | 23,4 ± 15,8 | 14,6 ± 10  | <b>0,009</b> |
| <b>Hematies (concentrados)</b> | 13,7 ± 12,9<br>(r: 0-83) | 19,1 ± 18,1 | 11,3 ± 9,1 | <b>0,024</b> |
| <b>Fibrinógeno (g)</b>         | 2,8 ± 3,4<br>(r: 0-16)   | 3 ± 4,2     | 2,7 ± 2,9  | 0,756        |



Tabla 23: Variables intraoperatorias del receptor en función de la CI

| Transfusión i.o                | Muestra (rango)          | CI        | No CI      | p            |
|--------------------------------|--------------------------|-----------|------------|--------------|
| <b>PFC (concentrados)</b>      | 17,3 ± 12,6<br>(r: 0-70) | 21 ± 12,6 | 14,1 ± 10  | <b>0,034</b> |
| <b>Hematíes (concentrados)</b> | 13,7 ± 12,9<br>(r: 0-83) | 14,1 ± 10 | 10,7 ± 8,4 | 0,201        |
| <b>Fibrinógeno (g)</b>         | 2,8 ± 3,4<br>(r: 0-16)   | 2,1 ± 3,2 | 2,7 ± 3    | 0,508        |

#### 4.4.2. Evolución de la función postrasplante del injerto

Se ha analizado la bilirrubina y las transaminasas del receptor en el primer (valor pico), tercer y séptimo DPO. Además, se han recogido en estos mismos días el valor del INR, de la actividad de protrombina (AP), y del tiempo de cefalina (TC). El valor del amonio se recogió en el primer y séptimo día únicamente ya que no se han encontrado valores registrados de este parámetro en el 7DPO. Estos valores se muestran en las tablas 24 y 25.

Tabla 24: Evolución de la función del injerto en la 1ª semana postrasplante en función de los EIG

| Parámetros                      | Muestra (rango)               | EIG         | No EIG      | p     |
|---------------------------------|-------------------------------|-------------|-------------|-------|
| <b>Bilirrubina 1DPO (mg/dl)</b> | 3,9 ± 2,1<br>(r: 1-9,4)       | 4,2 ± 2,1   | 3,7 ± 2,1   | 0.376 |
| <b>Bilirrubina 3DPO (mg/dl)</b> | 4,3 ± 3,1<br>(r: 1-14,3)      | 4,6 ± 3,1   | 4,1 ± 3,1   | 0.583 |
| <b>Bilirrubina 7DPO (mg/dl)</b> | 4,1 ± 3,6<br>(r: 1-17,2)      | 4,7 ± 4,6   | 3,9 ± 3,3   | 0,494 |
| <b>GOT pico 1DPO (mg/dl)</b>    | 1913 ± 2223<br>(r: 105-11740) | 2228 ± 2485 | 1773 ± 2110 | 0.451 |
| <b>GOT 3DPO (mg/dl)</b>         | 341 ± 459<br>(r:23-2653)      | 487 ± 754   | 282± 251    | 0.122 |
| <b>GOT 7DPO (mg/dl)</b>         | 68 ± 78<br>(r: 13-494)        | 66 ± 63     | 69 ± 83     | 0.906 |
| <b>GPT pico 1DPO (mg/dl)</b>    | 1134 ± 866<br>(r: 47-5143)    | 1153 ± 788  | 1125 ± 907  | 0.906 |

| Parámetros           | Muestra (rango)           | EIG         | No EIG     | p            |
|----------------------|---------------------------|-------------|------------|--------------|
| GPT 3DPO (mg/dl)     | 846 ± 825<br>(r: 79-5273) | 1138 ± 1276 | 728 ± 527  | 0.084        |
| GPT 7DPO (mg/dl)     | 234 ± 134<br>(r: 19-614)  | 273 ± 139   | 2121 ± 131 | 0.212        |
| INR 1DPO             | 1,7 ± 0,5<br>(r: 1,1-3,6) | 1.9 ± 0.8   | 1.6 ± 0.4  | <b>0.051</b> |
| INR 3DPO             | 1,1 ± 0,3<br>(r: 0,8-2,9) | 1,2 ± 0.5   | 1,1 ± 0.2  | 0.211        |
| INR 7DPO             | 1 ± 0,1<br>(r: 0,9-1,3)   | 1,0 ± 0.1   | 1,0 ± 0,1  | 0.440        |
| AP 1DPO (%)          | 49 ± 16,8<br>(r: 7-92)    | 42 ± 17     | 52 ± 16    | <b>0.021</b> |
| AP 3DPO (%)          | 88 ± 22<br>(23-137)       | 82 ± 24     | 90 ± 21    | 0.204        |
| AP 7DPO (%)          | 97 ± 17<br>(r: 62-130)    | 99 ± 16     | 96 ± 17    | 0.547        |
| TC 1DPO (seg)        | 45 ± 21<br>(r: 13-143)    | 46 ± 25     | 44 ± 19    | 0.615        |
| TC 3DPO (seg)        | 29 ± 8<br>(r: 21-76)      | 29 ± 5      | 29 ± 8     | 0.817        |
| TC 7DPO (seg)        | 28 ± 7<br>(r: 22-63)      | 26 ± 4      | 29 ± 7     | 0.190        |
| Amonio 1DPO (μmol/L) | 42 ± 25<br>(r: 8-125)     | 45 ± 29     | 41 ± 23    | 0.779        |
| Amonio 3DPO (μmol/L) | 27 ± 16<br>(r: 6-65)      | 19 ± 11     | 29 ± 16    | 0.501        |

Tabla 25: Evolución de la función del injerto en la 1ª semana postrasplante en función de la CI

| Parámetros               | Muestra (rango)               | CI         | No CI       | p     |
|--------------------------|-------------------------------|------------|-------------|-------|
| Bilirrubina 1DPO (mg/dl) | 3,9 ± 2,1<br>(r: 1-9,4)       | 4,0 ± 2,4  | 3,8 ± 2,2   | 0.731 |
| Bilirrubina 3DPO (mg/dl) | 4,3 ± 3,1<br>(r: 1-14,3)      | 4,4 ± 3,1  | 4,1 ± 3,1   | 0.794 |
| Bilirrubina 7DPO (mg/dl) | 4,1 ± 3,6<br>(r: 1-17,2)      | 4,7 ± 4,6  | 3,7 ± 3,1   | 0.355 |
| GOT pico 1DPO (mg/dl)    | 1913 ± 2223<br>(r: 105-11740) | 1437 ± 951 | 1807 ± 2177 | 0.528 |
| GOT 3DPO (mg/dl)         | 341 ± 459<br>(r: 23-2653)     | 370 ± 537  | 260 ± 218   | 0.285 |

| Parámetros            | Muestra (rango)            | CI        | No CI      | p     |
|-----------------------|----------------------------|-----------|------------|-------|
| GOT 7DPO (mg/dl)      | 68 ± 78<br>(r: 13-494)     | 66 ± 63   | 70 ± 86    | 0.881 |
| GPT pico 1DPO (mg/dl) | 1134 ± 866<br>(r: 47-5143) | 961 ± 528 | 1125 ± 937 | 0.524 |
| GPT 3DPO (mg/dl)      | 846 ± 825<br>(r: 79-5273)  | 931 ± 722 | 697 ± 488  | 0.176 |
| GPT 7DPO (mg/dl)      | 234 ± 134<br>(r: 19-614)   | 273 ± 139 | 224 ± 131  | 0.241 |
| INR 1DPO              | 1,7 ± 0,5<br>(r: 1,1-3,6)  | 1,9 ± 0,8 | 1,6 ± 0,4  | 0.095 |
| INR 3DPO              | 1,1 ± 0,3<br>(r: 0,8-2,9)  | 1,1 ± 0,2 | 1,1 ± 0,2  | 0.881 |
| INR 7DPO              | 1 ± 0,1<br>(r: 0,9-1,3)    | 1,0 ± 0,1 | 1,0 ± 0,1  | 0.583 |
| AP 1DPO (%)           | 49 ± 16,8<br>(r: 7-92)     | 46 ± 15   | 53 ± 16    | 0.160 |
| AP 3DPO (%)           | 88 ± 22<br>(23-137)        | 85 ± 20   | 90 ± 21    | 0.474 |
| AP 7DPO (%)           | 97 ± 17<br>(r: 62-130)     | 99 ± 16   | 97 ± 16    | 0.706 |
| TC 1DPO (seg)         | 45 ± 21<br>(r: 13-143)     | 46 ± 28   | 43 ± 19    | 0.695 |
| TC 3DPO (seg)         | 29 ± 8<br>(r: 21-76)       | 29 ± 4    | 30 ± 9     | 0.694 |
| TC 7DPO (seg)         | 28 ± 7<br>(r: 22-63)       | 26 ± 4    | 28 ± 4     | 0.348 |
| Amonio 1DPO (μmol/L)  | 42 ± 25<br>(r: 8-125)      | 37 ± 14   | 41 ± 24    | 0.550 |
| Amonio 3DPO (μmol/L)  | 27 ± 16<br>(r: 6-65)       | 22 ± 10   | 30 ± 17    | 0.377 |

#### 4.4.3. Seguimiento. Complicaciones

Durante el seguimiento de los pacientes se han determinado las siguientes complicaciones: Disfunción primaria del injerto (DPI), FPI, EIG, CI, rechazo agudo, hepatitis sobre el injerto y el retrasplante y sus causas.

#### 4.4.3.1. Disfunción primaria del injerto

Se ha analizado la DPI, así como cada uno de los parámetros que la definen: Bilirrubina  $> 10$  en el 7º día postoperatorio, INR  $> 1,6$  en el 7ºDPO y GOT/GPT  $> 2000$  dentro de los 7 primeros días. Sin embargo no se han podido recoger los datos de todos los pacientes incluidos en el estudio por carecer de estos valores en algunos casos. Por este motivo el análisis se ha realizado sobre los 53 pacientes (81,5%) en los que disponíamos todos los datos. Los resultados obtenidos se recogen en las tablas 26 y 27.

Tabla 26: DPI en función de los EIG

| Variables                        | Muestra (razón) | EIG          | No EIG        | p     |
|----------------------------------|-----------------|--------------|---------------|-------|
| DPI                              | 23/53 (43,4%)   | 7/16 (43,7%) | 16/37 (43,2%) | 1,000 |
| Bili $\geq 10$ en 7DPO           | 4/47 (6,4%)     | 1/12 (8,3%)  | 3/35 (8,6%)   | 0,118 |
| GOT/ GPT $\geq 2000$ en los 7DPO | 20/53 (37,7%)   | 6/16 (37,5%) | 14/37 (37,8%) | 1,000 |
| INR $\geq 1,6$ en 7DPO           | 0/43 (0%)       | 0/10         | 0/33          | 0,050 |

Tabla 27: DPI en función de la CI

| Variables                        | Muestra (razón) | CI           | No CI         | p     |
|----------------------------------|-----------------|--------------|---------------|-------|
| DPI                              | 23/53 (43,4%)   | 3/12 (25%)   | 15/34 (44,1%) | 0,315 |
| Bili $\geq 10$ en 7DPO           | 4/47 (6,4%)     | 1/12 (8,3%)  | 3/33 (9%)     | 0,832 |
| GOT/ GPT $\geq 2000$ en los 7DPO | 20/53 (37,7%)   | 2/12 (16,7%) | 13/34 (38,2%) | 0,285 |
| INR $\geq 1,6$ en 7DPO           | 0/43 (0%)       | 0/10         | 0/30          | 0,644 |

#### 4.4.3.2. Fallo Primario del Injerto (FPI)

Cinco de los 65 (7,7%) receptores presentaron un FPI que obligó al trasplante inmediato.

Dos pacientes fallecieron a los 2 y 47 días debido a un FMO irreversible. Los otros 3 pacientes retrasplantados siguen vivos en la actualidad con buen funcionamiento del injerto.

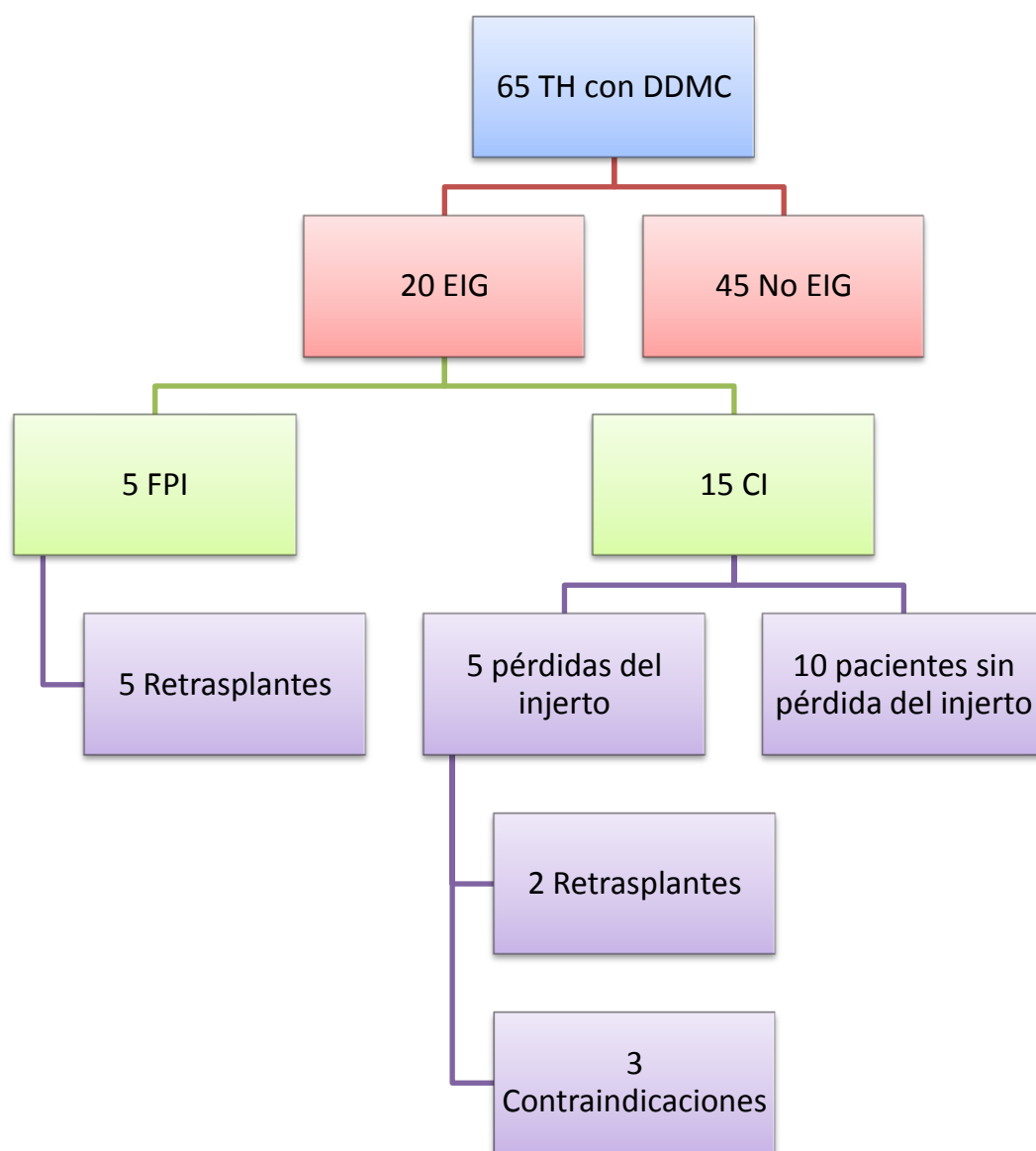
**Tabla 28: Mortalidad en los pacientes con FPI.**

| <b>Mortalidad</b> | <b>FPI</b> |
|-------------------|------------|
| <b>Si</b>         | 2/5 (40%)  |
| <b>No</b>         | 3/5 (60%)  |

#### **4.4.3.3. Evento Isquémico Grave (EIG)**

Veinte pacientes han desarrollado algún tipo de EIG en su evolución, lo que supone un 30,8% del total de pacientes.

De estos 20 pacientes con EIG, 5 pacientes son secundarios a FPI que han requerido retrasplante inmediato y los otros 15 pacientes son casos de CI.



**Figura 20: Eventos isquémicos y su evolución**

#### **4.4.3.4. Colangiopatía isquémica (CI)**

De los 57 pacientes analizables para colangiopatía isquémica, 15 han desarrollado CI en su evolución según el criterio definido en este estudio, lo que supone un 26,3% de los casos.

#### **4.4.3.4.1. Diagnóstico radiológico de CI**

La media de días entre el trasplante hepático y la realización del diagnóstico radiológico de CI ha sido de  $168 \pm 154$  días, (rango: 46-549).

El hallazgo más frecuente encontrado en los pacientes con CI mediante pruebas radiológicas ha sido el arrosariamiento y la dilatación de la vía biliar, así como la estenosis de la placa hiliar.

#### **4.4.3.4.2. Procedimientos radiológicos**

Todos los pacientes han presentado confirmación radiológica del diagnóstico de CI.

Las pruebas de imagen realizadas han consistido en: ecografía doppler abdominal, colangio resonancia magnética (ColangioRM) y/o colangiografía transparietohepática (CTPH) y en 1 en un paciente se realizó como aproximación inicial una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE).

En el tratamiento de la CI el procedimiento inicial de elección fue la CTPH.

Desde que se diagnostica a los pacientes de CI hasta que se realiza el primer procedimiento, transcurrió una media de  $56 \pm 143$  días (rango: 7-530).

#### **4.4.3.4.3. Número de procedimientos realizados para resolver la CI**

La media de procedimientos que se han llevado a cabo en estos pacientes es de  $8,6 \pm 6,5$ .

#### **4.4.3.4.4. Colocación de prótesis biliar**

Ocho pacientes (53,3%) han precisado la colocación de una prótesis biliar a lo largo de su tratamiento para conseguir la mejoría y/o resolución de la CI.

En la actualidad, 3 pacientes siguen portando la prótesis, lo que supone un 37,5% de los casos, mientras que en el restante 62,5% dicha prótesis se retiró cuando se consideró una adecuada resolución morfológica.

#### **4.4.3.4.5. Intervenciones quirúrgicas**

Dos (13,3%) de los pacientes con CI, además de tratamiento mediante radiología intervencionista, requirieron finalmente ser intervenidos quirúrgicamente. En ambos casos los pacientes presentaban una estenosis a nivel de la placa hiliar. La intervención realizada fue una derivación bilio-digestiva tipo hepático-yeyunostomía. Uno de los dos pacientes sigue vivo en la actualidad con resolución de la CI tras esta cirugía. El otro paciente falleció por un shock séptico secundario a una peritonitis aguda, causa no relacionada con la CI.

#### **4.4.3.4.6. Evolución de los pacientes con CI**

Cinco de los 15 (33,3%) pacientes con CI presentaron indicación teórica de retrasplante. Sin embargo, solamente 2 (13,3%) de estos pacientes llegaron a retrasplantarse. Los otros 3 pacientes no pudieron ser retrasplantados por las siguientes causas y/o contraindicaciones:

- Diagnóstico de cáncer de esófago.



- Peritonitis secundaria a diverticulitis aguda que condujo al fallecimiento del paciente estando reincluido en LETH.
- Recidiva de hepatitis sobre el injerto en paciente de 70 años con serología positiva para el VHC, trasplantado previamente por cirrosis VHC y CHC, cuyo mal pronóstico fue considerado como contraindicación para retrasplante.

Del resto de los 15 pacientes con CI de la serie, 10 pacientes no presentaron pérdida del injerto. Ocho pacientes (53,3%) presentaron resolución de la misma tras diversos tratamientos radiológicos, uno (6,7%) de estos pacientes falleció por otras causas mientras estaba en tratamiento de la CI y el otro paciente se encuentra en tratamiento (6,7%) en el momento actual (Figura 21).

El tiempo medio que ha durado el tratamiento de la CI hasta su resolución ha sido de  $20 \pm 21,2$  meses (rango: 3- 68 meses). A su vez, el tiempo medio de seguimiento desde el último procedimiento radiológico en estos pacientes con resolución de la CI fue de  $30,1 \pm 20$  meses (rango: 9-61 meses), lo que se ha considerado suficiente para sostener que el proceso se ha tratado eficazmente.

En el momento actual 9 de los 15 pacientes están vivos (60%). De ellos, 7 (46,7%) corresponden a pacientes con resolución de la CI. La distribución de los pacientes vivos así como aquellos que han fallecido y sus causas se detallan en la figura 22.

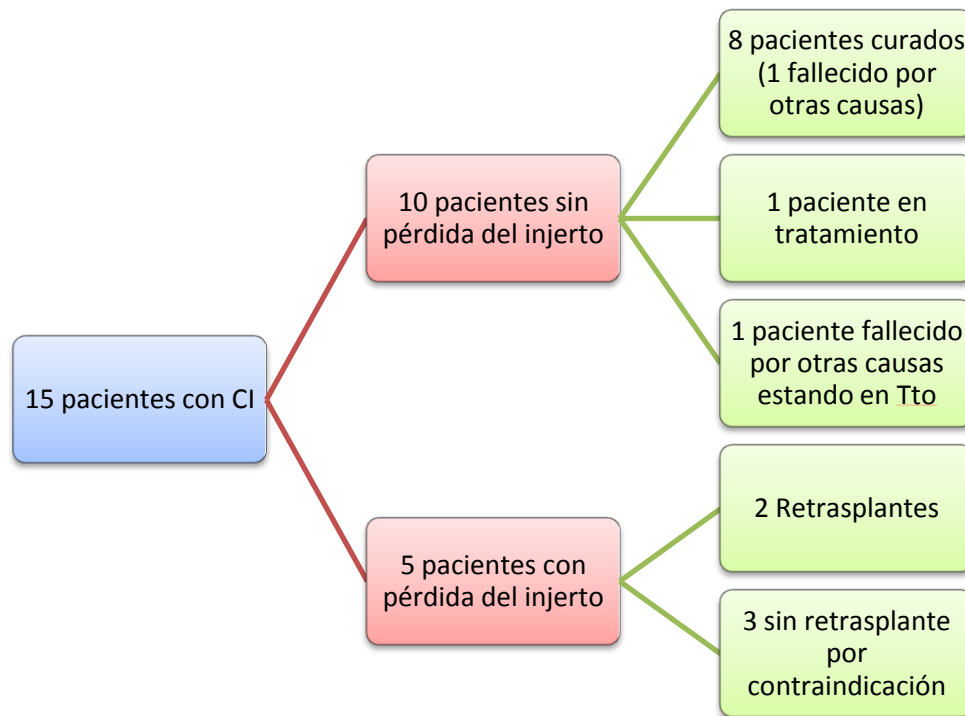


Figura 21: Tratamiento radiológico de los pacientes con CI

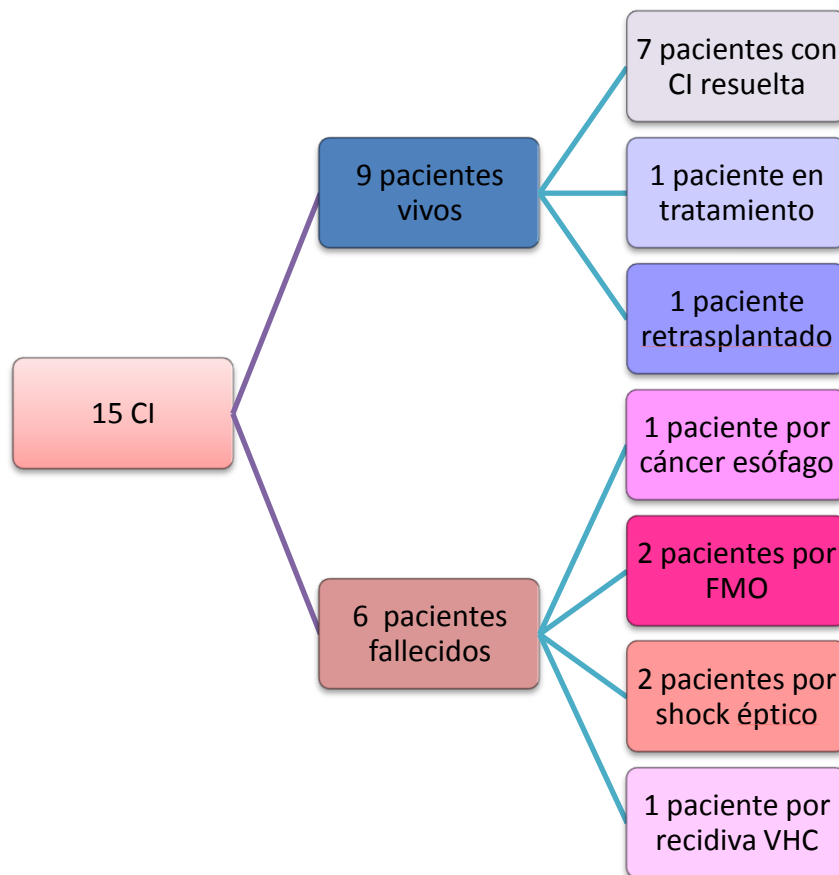


Figura 22: Evolución de los pacientes con CI

#### 4.4.3.5. Rechazo agudo

De los 65 pacientes trasplantados, 28 (43,1%) presentaron rechazo agudo en su evolución.

La media de rechazos en nuestra serie fue de  $1,75 \pm 1,1$  episodios de rechazo por paciente (rango: 1-5).

Tabla 29: Número de episodios de rechazo agudo por paciente.

| Nº de episodios rechazo agudo | Nº de Pacientes | Porcentaje (%) |
|-------------------------------|-----------------|----------------|
| 1                             | 16              | 57,2           |
| 2                             | 7               | 25             |
| 3                             | 2               | 7,1            |
| 4                             | 2               | 7,1            |
| 5                             | 1               | 3,6            |

La comparativa con los EIG y la CI y los resultados se encuentran reflejados en las tablas 31 y 32.

#### 4.4.3.6. Hepatitis sobre el injerto

De los 65 pacientes del estudio, 28 (43,1%) han desarrollado hepatitis sobre el injerto.

De todos ellos, 27 (96,4%) son pacientes con serología positiva para el VHC, lo que supone una recidiva del VHC sobre el injerto. De los 41 pacientes trasplantados por cirrosis secundaria a VHC, 27 (65,9%) han presentado recidiva VHC sobre el injerto durante el seguimiento del presente estudio.

Sólo en un caso (3,6%) se ha objetivado hepatitis sobre el injerto en la biopsia hepática del injerto de un paciente trasplantado por cirrosis enólica. Se trató de un caso de hepatitis leve, de origen incierto.

Además, se han analizado los siguientes parámetros en relación a la hepatitis sobre el injerto:

- Incidencia de hepatitis con fibrosis F3-F4 en la biopsia hepática.
- Incidencia de hepatitis colestásica fibrosante entre los pacientes con hepatitis.
- Incidencia de hepatitis grave (ya sea por diagnóstico de fibrosis F3-F4 en la biopsia hepática o por el diagnóstico de hepatitis colestásica fibrosante).

Estos resultados y la comparativa en función de los EIG y la CI se muestran en las tablas 31 y 32.

#### 4.4.3.7. Retrasplante y causas del retrasplante

En 8 de los 65 pacientes trasplantados (12,3%) se requirió la realización de un retrasplante (Tabla 30).

Tabla 30: Causas de retrasplante y número de pacientes en función de la causa.

| Causas retrasplante           | Nº pacientes | Porcentaje (%) |
|-------------------------------|--------------|----------------|
| Recidiva VHC sobre el injerto | 1            | 12,5           |
| Colangipatía isquémica        | 2            | 62,5           |
| FPI                           | 5            | 25             |

Tabla 31: Variables de seguimiento del receptor en función de los EIG

| Variables seguimiento  | Muestra (razón) | EIG         | No EIG        | p            |
|------------------------|-----------------|-------------|---------------|--------------|
| <b>Rechazo agudo</b>   | 28/65 (43,1%)   | 13/20 (65%) | 15/45 (33,3%) | <b>0,029</b> |
| <b>Hepatitis</b>       | 28/65 (43,1%)   | 5/20 (25%)  | 23/45 (51,1%) | 0,061        |
| <b>Hepatitis F3-F4</b> | 5/28 (17,9%)    | 1/20 (5%)   | 4/45 (8,8%)   | 1,000        |
| <b>HCF</b>             | 4/28 (14,3%)    | 1/20 (4,5%) | 3/45 (6,7%)   | 1,000        |
| <b>Hepatitis grave</b> | 9/28 (32%)      | 2/20 (10%)  | 7/45 (15,6%)  | 0,710        |

Tabla 32: Variables de seguimiento del receptor en función de la CI

| Variables seguimiento  | Muestra (razón) | CI           | No CI         | p     |
|------------------------|-----------------|--------------|---------------|-------|
| <b>Rechazo agudo</b>   | 28/65 (43,1%)   | 9/15 (60%)   | 16/42 (38%)   | 0,133 |
| <b>Hepatitis</b>       | 28/65 (43,1%)   | 5/15 (33,3%) | 23/43 (53,5%) | 0,230 |
| <b>Hepatitis F3-F4</b> | 5/28 (17,9%)    | 1/15 (6,7%)  | 4/42 (9,5%)   | 1,000 |
| <b>HCF</b>             | 4/28 (14,3%)    | 1/15 (6,7%)  | 3/42 (7%)     | 1,000 |
| <b>Hepatitis grave</b> | 9/28 (32%)      | 2/15 (13,3%) | 7/42 (16,7%)  | 1,000 |
| <b>Retrasplante</b>    | 8/65 (12,3%)    | 2/15 (13,3%) | 1/42 (2,4%)   | 0,166 |

#### 4.4.3.8. Mortalidad del estudio y sus causas

En el momento del punto de corte del estudio (septiembre de 2013) en el que se cierra la recogida de datos, 22 de los 65 pacientes trasplantados con DDMC no controlada habían fallecido, lo que supone un 33,8%.

El análisis de la mortalidad en función de los EIG y la CI se recogen en las tablas 33 y 34.

**Tabla 33: Mortalidad del estudio en función de los EIG**

| Mortalidad | EIG         | No EIG        | p     |
|------------|-------------|---------------|-------|
| No         | 12/20 (60%) | 31/45 (68,9%) | 0,574 |
| Si         | 8/20 (40%)  | 14/45 (31,1%) |       |

**Tabla 34: Mortalidad del estudio en función de la CI**

| Mortalidad | CI         | No CI         | p     |
|------------|------------|---------------|-------|
| No         | 9/15 (60%) | 31/42 (73,8%) | 0,341 |
| Si         | 6/15 (40%) | 11/42 (26,2%) |       |

En la tabla 35 se resumen las causas de mortalidad de la serie.

**Tabla 35: Causas de mortalidad**

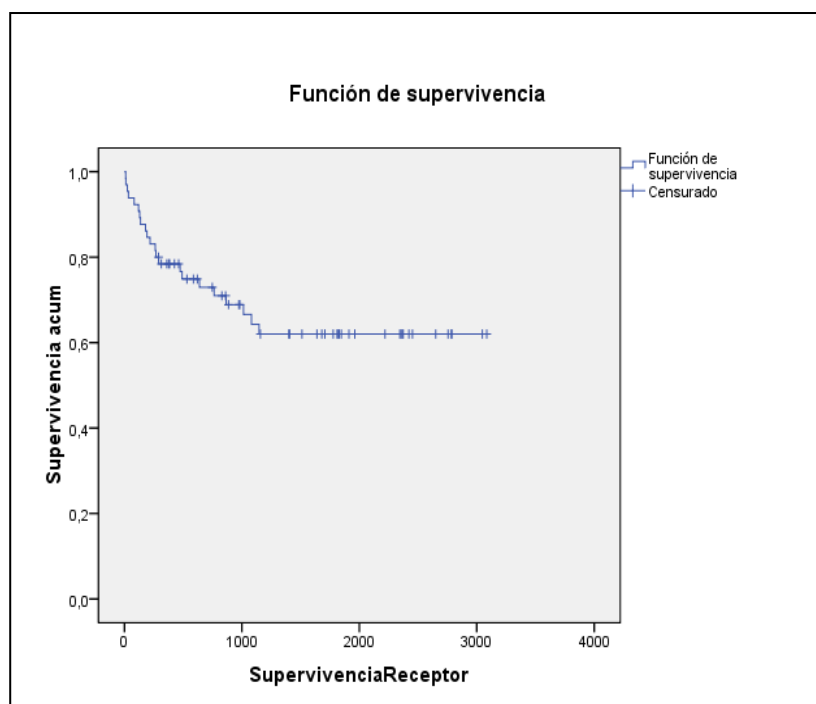
| Causas de muerte | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------|------------|------------|
| FMO              | 2          | 3,1%       |
| PCR              | 1          | 1,5%       |
| Shock séptico    | 7          | 10,7%      |
| Recidiva VHC     | 5          | 7,7%       |
| Recidiva CHC     | 2          | 3,1%       |

| Causas de muerte                     | Frecuencia | Porcentaje |
|--------------------------------------|------------|------------|
| Otras neoplasias (esófago y linfoma) | 2          | 3,1%       |
| Rechazo agudo corticoresistente      | 1          | 1,5%       |
| Rechazo crónico                      | 1          | 1,5%       |
| Shock hipovolémico                   | 1          | 1,5%       |

#### 4.4.4. Análisis de la supervivencia actuarial

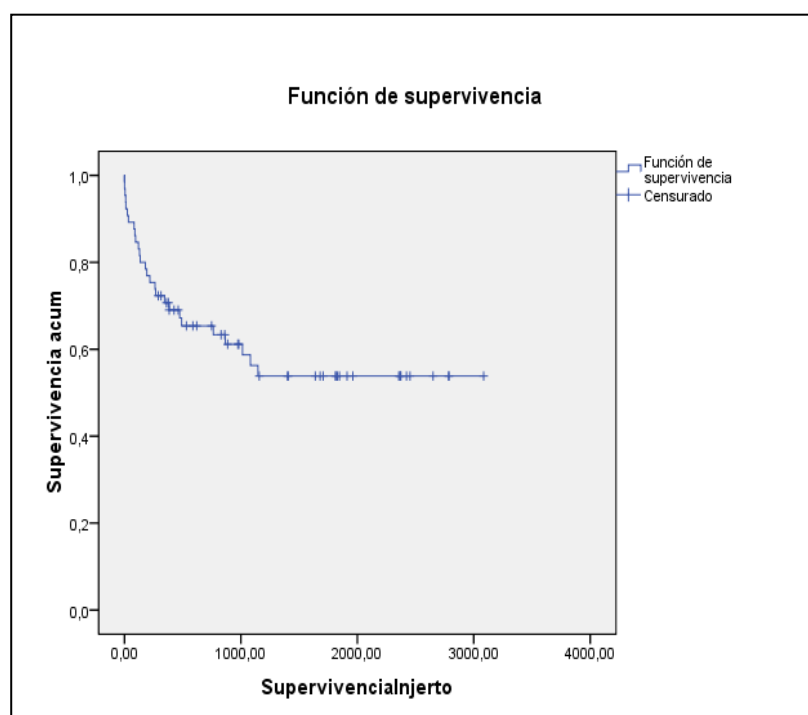
Se ha realizado el análisis de la supervivencia actuarial de los receptores e injertos procedentes de DDMC que se han utilizado para TH desde enero de 2006 a diciembre de 2013, según la curva de Kaplan-Meier, primeramente de forma generalizada sin estratificar dicha supervivencia por grupos de riesgo.

Así, la supervivencia actuarial de los receptores de este estudio a 1, 3 y 5 años es de 78,4%, 64,3% y 62% respectivamente.



**Figura 23: Curva de función de supervivencia actuarial del receptor**

La supervivencia actuarial de los injertos de este estudio a 1, 3 y 5 años es de 70,7%, 56,3% y 53,5% respectivamente.



**Figura 24: Curva de función de supervivencia actuarial del injerto**



#### 4.4.5. Análisis de la supervivencia estratificada del receptor

Se ha realizado el análisis de la supervivencia tipo Kaplan-Meier de los receptores de este estudio de forma estratificada. Así, por un lado se ha realizado el análisis de la supervivencia de los receptores de este estudio en función de los EIG y por otro lado se ha analizado la supervivencia de los mismos receptores en función de la CI que han ido desarrollando estos pacientes durante su evolución.

##### 4.4.5.1. Análisis de la supervivencia del receptor en función de los EIG

La supervivencia de los pacientes que han desarrollado algún EIG durante su evolución a 1, 3 y 5 años es del 75%, 64,3% y 58,9% respectivamente.

La supervivencia de los pacientes que no han desarrollado EIG durante su evolución a 1, 3 y 5 años es del 80%, 64,1% y 64,1% respectivamente. Las diferencias encontradas entre ambos grupos no son significativas ( $p=0,778$ ).

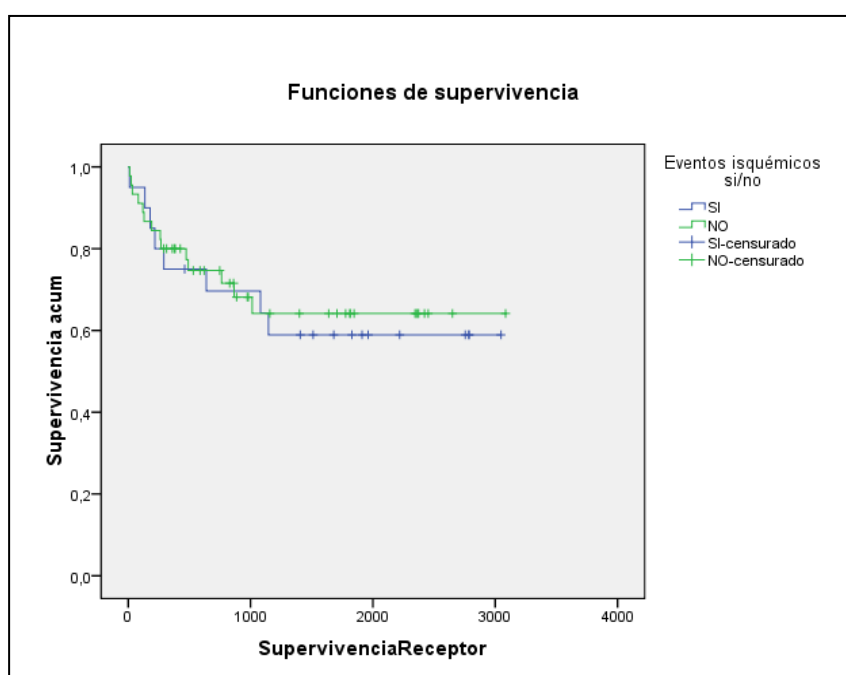


Figura 25: Curva de función de supervivencia actuarial del receptor en función de los EIG

#### 4.4.5.1. Análisis de la supervivencia del receptor en función de la CI

La supervivencia de los pacientes que han desarrollado CI durante su evolución a 1, 3 y 5 años es del 80%, 65,5% y 58,2% respectivamente.

La supervivencia de los pacientes que no han desarrollado CI durante su evolución a 1, 3 y 5 años es del 85,7%, 68,7% y 68,7% respectivamente.

Las diferencias encontradas entre los distintos grupos no son significativas ( $p = 0,591$ ).

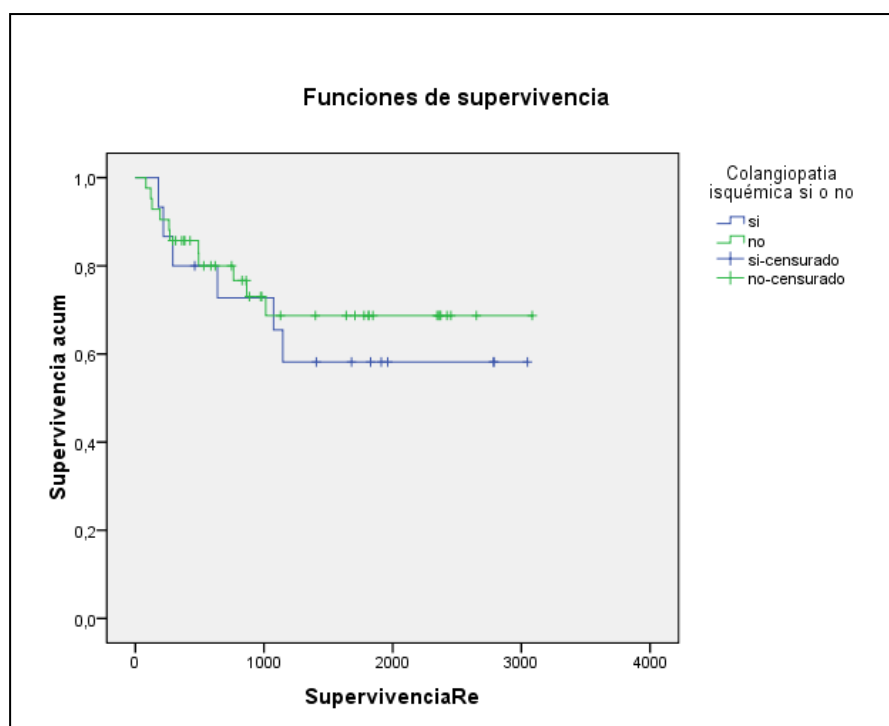


Figura 26: Curva de función de supervivencia actuarial del receptor en función de la CI

#### 4.4.6. Análisis de la supervivencia estratificada del injerto

Se ha realizado el análisis de la supervivencia tipo Kaplan-Meier de los injertos utilizados en este estudio de forma estratificada. Así, por un lado se ha realizado el análisis de la supervivencia de los injertos en función de los EIG y por otro lado el análisis de la supervivencia de los injertos en función del desarrollo posterior de CI.

#### 4.4.6.1. Análisis de la supervivencia del injerto en función de los EIG

La supervivencia de los injertos que han desarrollado algún EIG durante su evolución a 1, 3 y 5 años es del 55%, 44,4% y 38,9% respectivamente.

La supervivencia de los injertos que no han desarrollado EIG durante su evolución a 1, 3 y 5 años es del 77,8%, 61,7% y 61,7% respectivamente. Las diferencias encontradas entre ambos grupos tienden a la significación estadística ( $p=0,058$ ).

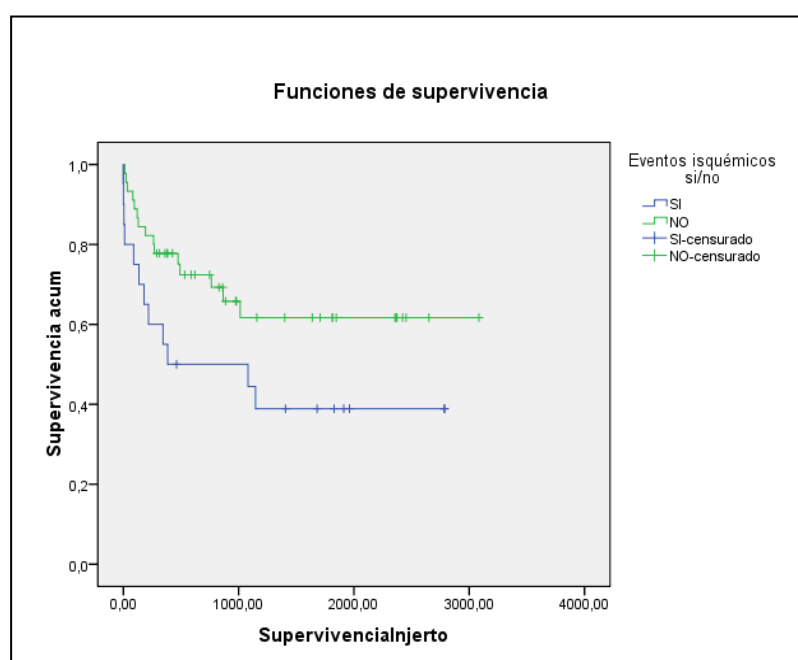


Figura 27: Curva de función de supervivencia actuarial del injerto en función de los EIG

#### 4.4.6.2. Análisis de la supervivencia del injerto en función de la CI

La supervivencia de los injertos que han desarrollado CI durante su evolución a 1, 3 y 5 años es del 73,3%, 66,7% y 58,3% respectivamente.

La supervivencia de los injertos que no han desarrollado CI durante su evolución a 1, 3 y 5 años es del 83,3%, 66,1% y 66,1% respectivamente.

No se han identificado diferencias estadísticamente significativas entre la supervivencia de los injertos de los pacientes que presentan CI con respecto a los que no la presentan ( $p= 0,585$ ).

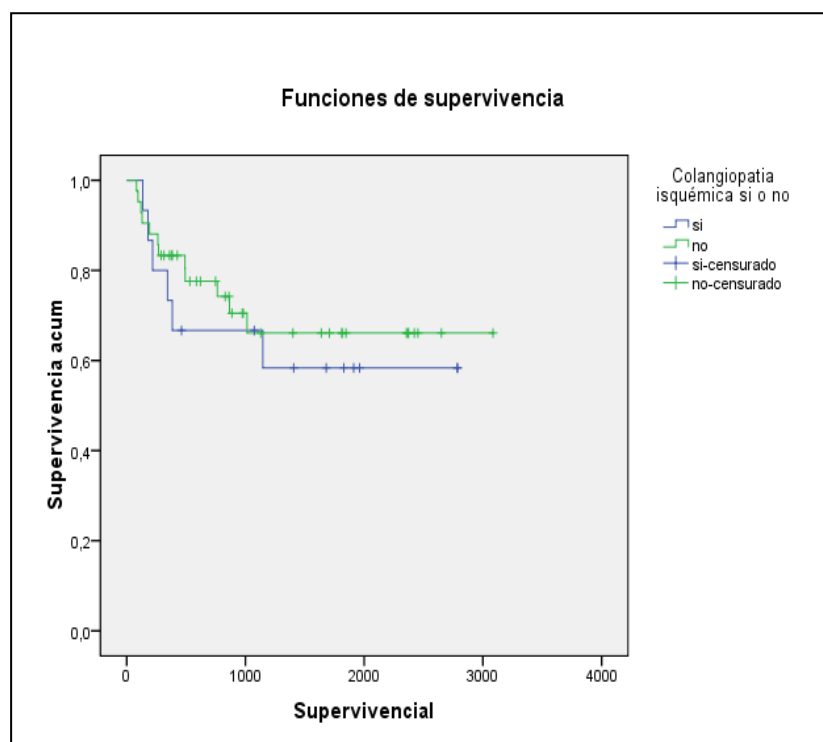


Figura 28: Curva de función de supervivencia actuarial del injerto en función de la CI

#### 4.4.7. Análisis univariante

##### 4.4.7.1 Análisis univariante de las variables en función de los EIG

Se han introducido en un modelo de regresión logística para realizar el análisis univariante, aquellas variables que habían mostrado significación en la incidencia de EIG en el análisis comparativo presentado anteriormente, y algunas otras que por su importancia clínica, aun no presentando significación estadística en el análisis descriptivo, se pudieran considerar relevantes para introducir en el modelo con el fin de discriminar resultados significativos. De este análisis, han resultado como factores de riesgo de los EIG:

- Tiempo desde la PCR a la RCP básica.
- Tiempo desde la PCR a la RCP avanzada.
- Tiempo desde la PCR a la entrada en bomba.
- Tiempo de isquemia total.
- Flujo medio de la PRN.
- Flujo final de la PRN.
- Oxemia final dentro de la PRN.
- Kaliemia media dentro de la PRN.
- Kaliemia pico dentro de la PRN.
- Kaliemia final dentro de la PRN.
- Transfusión de concentrados de hematíes durante la PRN.
- Transfusión de plasma fresco congelado durante el trasplante en el receptor.
- Transfusión de concentrados de hematíes durante el trasplante en el receptor.
- Biopsia de Tiempo 0.
- Valor de la actividad de protrombina en el 1DPO.
- Retrasplante.

Las cifras de probabilidad, la odds ratio, así como el IC al 95% de cada una de estas variables y de otras que no han presentado significación

estadística pero que se consideraron relevantes para introducir en el modelo estadístico, están descritas en la tabla adjunta.

Tabla 36: Análisis univariante de las variables del estudio en función de los EIG

| ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO EN FUNCIÓN DE LOS EIG |    |                        |              |
|---|----|------------------------|--------------|
| Variables   | N  | Odss ratio (IC al 95%) | p            |
| T de PCR a RCP básica   | 47 | 1,191 (1,025 -1,383)   | <b>0,023</b> |
| T de PCR a RCP avanzada   | 65 | 1,109 (1,021-1,204)    | <b>0,014</b> |
| T de PCR a entrada en bomba   | 64 | 1,045 (1,000-1,092)    | <b>0,051</b> |
| Tiempo de isquemia total  | 58 | 1,010 (1,001-1,019)    | <b>0,022</b> |
| Flujo inicial en PRN  | 59 | 1,000 (0,999-1,000)    | 0,248        |
| Flujo medio en PRN  | 59 | 0,998 (0,997-1,000)    | <b>0,007</b> |
| Flujo final en PRN  | 59 | 0,999 (0,998-1,000)    | <b>0,029</b> |
| Oxemia media en PRN   | 61 | 0,987 (0,973-1,002)    | 0,090        |
| Oxemia final en PRN   | 61 | 0,987 (0,974-1,000)    | <b>0,045</b> |
| Kaliemia final en PRN   | 58 | 1,724 (1,155- 2,572)   | <b>0,007</b> |
| Kaliemia media en PRN   | 58 | 1,741 (1,060-2,857)    | <b>0,028</b> |
| Kaliemia pico en PRN  | 58 | 1,694 (1,035-2,773)    | <b>0,036</b> |
| CPK salida de PRN   | 8  | 1.002 ( 0.999-1.004)   | 0.196        |
| GOT salida bomba  | 53 | 0,999 (0,992- 1,005)   | 0,496        |
| GPT salida de bomba   | 39 | 1,000 (0,994- 1,005)   | 0,932        |
| Transfusión hematies en PRN   | 61 | 1,000 (1,000-1,003)    | <b>0,031</b> |
| Isquemia fría   | 59 | 1,005 (0,998-1,012)    | 0,181        |

| ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO EN FUNCIÓN DE LOS EIG |    |                        |              |
|---|----|------------------------|--------------|
| Biopsia de Tiempo 0   | 55 | 3,729 (1,099-12,649)   | <b>0,037</b> |
| Transfusión PFC en receptor   | 65 | 1,058 (1,009-1,109)    | <b>0,019</b> |
| Transfusión hematíes en receptor  | 65 | 1,051 (1,000-1,105)    | <b>0,048</b> |
| AP 1DPO   | 64 | 0,959 (0,925-0,995)    | <b>0,026</b> |
| Bili > 10 en el 7DPO  | 57 | 0,750 (0,077- 7,329)   | 0,804        |
| GOT/GPT > 2000 en los primeros 7DPO                                     | 65 | 0,949 (0,302- 2,985)   | 0,929        |
| DPI   | 65 | 0,976 (0,324- 2,941)   | 0,965        |
| Retrasplante  | 65 | 23,695 (2,666-210,582) | <b>0,004</b> |
| Biopsia Tiempo 0  | 59 | 2.81 (0.87-9.01)       | 0.081        |
| MELD  | 65 | 1,002 ( 0,910- 1,103)  | 0,969        |

#### 4.4.7.2 Análisis univariante de las variables en función de la CI

Se han introducido en un modelo de regresión logística para realizar el análisis univariante, aquellas variables que habían mostrado una influencia significativa en la incidencia de CI en el análisis descriptivo presentado anteriormente, y otras que por su importancia clínica, aun no presentando significación estadística en el análisis descriptivo, considerábamos necesario incluir con el fin de llegar a obtener resultados significativos. De este análisis, han resultado como factores de riesgo de la CI:

- Tiempo desde la PCR a la RCP básica.
- Tiempo desde la PCR a la RCP avanzada.

- Tiempo desde la PCR a la entrada en bomba.
- Oxemia final dentro de la PRN.
- Kaliemia final dentro de la PRN.
- Transfusión de concentrados de hematíes durante la PRN.
- Biopsia de Tiempo 0.

Las cifras de probabilidad, la odds ratio, así como el IC al 95% de cada una de estas variables y de otras que no han presentado significación estadística están descritas en la tabla adjunta.

**Tabla 37: Análisis univariante de las variables del estudio en función de la CI**

| <b>ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO EN FUNCIÓN DE LA CI</b> |          |                               |                |
|--|----------|-------------------------------|----------------|
| <b>Variables</b>   | <b>N</b> | <b>Odss ratio (IC al 95%)</b> | <b>p Valor</b> |
| <b>T de PCR a RCP básica</b>   | 41       | 1,247 (1,055-1,475)           | <b>0,009</b>   |
| <b>T de PCR a RCP avanzada</b>   | 57       | 1,159 (1,047-1,282)           | <b>0,004</b>   |
| <b>T de PCR a entrada en bomba</b>   | 56       | 1,063 (1,008-1,121)           | <b>0,023</b>   |
| <b>Tiempo de isquemia fría</b>   | 52       | 1,003 (0,995-1,011)           | 0,453          |
| <b>Tiempo de isquemia total</b>  | 52       | 1,005 (0,996-1,015)           | 0,272          |
| <b>Flujo inicial en PRN</b>  | 51       | 1,000 (0,999-1,000)           | 0,398          |
| <b>Flujo medio en PRN</b>  | 51       | 0,999 (0,997-1,000)           | 0,090          |
| <b>Flujo final en PRN</b>  | 51       | 0,999 (0,998-1,000)           | 0,264          |
| <b>Oxemia media en PRN</b>   | 53       | 0,984 (0,967-1,002)           | 0,078          |



| ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO EN FUNCIÓN DE LA CI |    |                      |              |
|---|----|----------------------|--------------|
| Oxemia final en PRN   | 53 | 0,983 (0,967-0,998)  | <b>0,031</b> |
| Kaliemia final en PRN   | 52 | 1,172 (1,106- 2,651) | <b>0,016</b> |
| Kaliemia media en PRN   | 52 | 1,646 (0,959-2,824)  | 0,070        |
| Kaliemia pico en PRN  | 52 | 1,514 (0,906-2,528)  | 0,113        |
| CPK salida de PRN   | 7  | 1,002 (0,999-1,004)  | 0,213        |
| GOT salida bomba  | 48 | 0,995 (0,987-1,004)  | 0,249        |
| GPT salida de bomba   | 48 | 0,996 (0,988-1,005)  | 0,407        |
| Transfusión hematies en PRN   | 53 | 1,001 (1,000-1,003)  | <b>0,051</b> |
| T Isquemia fría   | 53 | 1,003 (0,995-1,011)  | 0,496        |
| Biopsia de Tiempo 0   | 47 | 4,550 (1,090-18,987) | <b>0,037</b> |
| Transfusión PFC en receptor   | 57 | 1,057 (1,001-1,115)  | <b>0,045</b> |
| Transfusión hematies en receptor                                      | 57 | 1,042 (0,978-1,109)  | 0,205        |
| AP 1DPO   | 56 | 0,972 (0,933-1,012)  | 0,161        |
| Bili > 10 en el 7DPO  | 54 | 0,949 (0,091-9,948)  | 0,965        |
| GOT/GPT > 2000 en los primeros 7DPO                                   | 57 | 0,343 (0,068-1,745)  | 0,197        |
| DPI   | 57 | 0,450 (0,109- 1,850) | 0,268        |
| Retrasplante  | 57 | 6,307 (0,528-75,322) | 0,145        |
| MELD  | 57 | 0,982 (0,876-1,101)  | 0,753        |

#### **4.4.8. Análisis multivariante**

##### **4.4.8.1. Análisis multivariante de las variables en función del los EIG**

Introduciendo en un modelo de regresión logística aquellas variables que habían mostrado una influencia significativa o con tendencia a la significación en la incidencia de EIG en el análisis univariante presentado, se ha llevado a cabo el análisis multivariante, agrupando los factores de riesgo para el desarrollo de EIG encontrados, en aquellos factores dependientes del donante y del receptor.

Así los factores de riesgo para el desarrollo de EIG dependientes del donante son:

- Tiempo desde la PCR a la RCP avanzada.
- Flujo medio dentro de la PRN.
- Oxemia media dentro de la PRN.
- Transfusión de concentrados de hematíes durante la PRN.

Los factores de riesgo para el desarrollo de EIG dependientes del receptor son:

- Transfusión de plasma fresco congelado durante el trasplante en el receptor.
- Valor de la actividad de protrombina en el 1DPO.

Las cifras de probabilidad, la odds ratio, así como el IC al 95% de cada una de estas variables y de otras que finalmente no han presentado significación estadística están descritas en las tablas adjuntas.

**Tabla 38: Análisis multivariante de las variables significativas del donante en función de los EIG**

| <b>ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LAS VARIABLES SIGNIFICATIVAS DEL DONANTE EN FUNCIÓN DE LOS EIG</b> |          |                               |                |
|---|----------|-------------------------------|----------------|
| <b>Variables</b>  | <b>N</b> | <b>Odss ratio (IC al 95%)</b> | <b>p Valor</b> |
| <b>Flujo medio en PRN</b>   | 59       | 0.998 (0,996-0,999)           | <b>0.006</b>   |
| <b>T de PCR a RCP avanzada</b>  | 59       | 1,107 (1,000-1,226)           | <b>0.050</b>   |
| <b>Oxemia media en PRN</b>  | 59       | 0,973 (0,952-0,995)           | <b>0,018</b>   |
| <b>Transfusión hematies en PRN</b>  | 59       | 1,002 (1,000-1,004)           | <b>0,032</b>   |

**Tabla 39: Análisis multivariante de las variables significativas del receptor en función de los EIG**

| <b>ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LAS VARIABLES SIGNIFICATIVAS DEL RECEPTOR EN FUNCIÓN DE LOS EIG</b> |          |                               |                |
|--|----------|-------------------------------|----------------|
| <b>Variables</b>   | <b>N</b> | <b>Odss ratio (IC al 95%)</b> | <b>p Valor</b> |
| <b>Transfusión PFC en receptor</b>   | 56       | 1,220 (1,044-1,427)           | <b>0,012</b>   |
| <b>Transfusión hematies en receptor</b>  | 56       | 0,808 (0,671-0,974)           | <b>0,025</b>   |
| <b>AP 1DPO</b>   | 56       | 0,937 (0,887-0,990)           | <b>0,021</b>   |
| <b>GOT/GPT &gt; 2000 en los primeros 7DPO</b>  | 56       | 0,164 (0,022-1,231)           | 0,078          |

#### **4.4.8.2. Análisis multivariante de las variables en función de la CI**

Introduciendo en un modelo de regresión logística aquellas variables que habían mostrado una influencia significativa o con tendencia a la significación en la incidencia de CI en el análisis univariante presentado anteriormente, se ha llevado a cabo el análisis multivariante, agrupando

los factores de riesgo para el desarrollo de CI encontrados, en aquellos factores dependientes del donante y del receptor.

Así los factores de riesgo para el desarrollo de CI dependientes del donante son:

- Tiempo desde la PCR a la RCP avanzada.
- Oxemia media dentro de la PRN.
- Transfusión de concentrados de hematíes durante la PRN.

Los factores de riesgo para el desarrollo de CI dependientes del receptor son:

- Transfusión de plasma fresco congelado durante el trasplante en el receptor.
- Valor de la actividad de protrombina en el 1DPO.

Las cifras de probabilidad, la odds ratio, así como el IC al 95% de cada una de estas variables y de otras que no han presentado significación estadística están descritas en las tablas adjuntas.

**Tabla 40: Análisis multivariante de las variables significativas del donante en función de la CI**

| <b>ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LAS VARIABLES SIGNIFICATIVAS DEL DONANTE EN FUNCIÓN DE LA CI</b> |          |                               |                |
|---|----------|-------------------------------|----------------|
| <b>Variables</b>  | <b>N</b> | <b>Odss ratio (IC al 95%)</b> | <b>p Valor</b> |
| <b>Flujo medio en PRN</b>   | 51       | 0,998 (0,996-1,000)           | 0,065          |
| <b>T de PCR a RCP avanzada</b>  | 51       | 1,143 (1,019-1,282)           | <b>0,023</b>   |
| <b>Oxemia media en PRN</b>  | 51       | 0,970 (0,945-0,996)           | <b>0,022</b>   |
| <b>Transfusión hematíes en PRN</b>  | 51       | 1,002 (1,000-1,004)           | <b>0,047</b>   |

**Tabla 41: Análisis multivariante de las variables significativas del receptor en función de la CI**

| <b>ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LAS VARIABLES SIGNIFICATIVAS DEL RECEPTOR EN FUNCIÓN DE LA CI</b> |          |                               |                |
|--|----------|-------------------------------|----------------|
| <b>Variables</b>   | <b>N</b> | <b>Odss ratio (IC al 95%)</b> | <b>p Valor</b> |
| <b>Transfusión PFC en receptor</b>   | 54       | 1,204 (1,030-1,408)           | <b>0,019</b>   |
| <b>Transfusión hematies en receptor</b>  | 54       | 0,827 (0,684-1,000)           | <b>0,050</b>   |
| <b>AP 1DPO</b>   | 54       | 0,939 (0,889-0,991)           | <b>0,023</b>   |
| <b>GOT/GPT &gt; 2000 en los primeros 7DPO</b>  | 54       | 0,167 (0,023-1,222)           | 0,078          |

## 5.- DISCUSIÓN

---

## 5.- Discusión

En primer lugar es pertinente realizar un breve comentario sobre el volumen de la muestra, y se ha de significar que se trata de la más amplia experiencia mundial hasta ahora registrada en donación y trasplante hepático con injertos procedentes de donantes no controlados, en este caso de tipo II de Maastricht o asistolia no controlada. Desde el comienzo del programa de donación y trasplante hepático en enero de 2006, hasta la fecha de corte de este estudio (30 de septiembre de 2013), en el Hospital 12 de Octubre se han realizado 70 trasplantes con este tipo de donantes.

A nivel nacional existen otros dos hospitales que realizan este mismo tipo de trasplante hepático, el Hospital Juan Canalejo de La Coruña y el Hospital Clinic de Barcelona, también con una amplia experiencia en los trasplantes hepáticos en asistolia no controlada que se inició el año 1994 y 2002, respectivamente.

A nivel internacional no existe experiencia con donación en asistolia no controlada. Sin embargo, existe una amplia experiencia en la donación en asistolia controlada (Maastricht tipo III y IV).

Dada la escasa casuística publicada en donación no controlada, los resultados de este estudio serán comparados con la literatura nacional publicada con asistolia no controlada, y con la literatura internacional publicada con asistolia controlada, siendo esta última no equiparable a los resultados de nuestro estudio, puesto que los injertos procedentes de DDMC controlada no presentan el daño isquémico que presentan los donantes no controlados, lo que se traduce en una mejor función del injerto implantado con menores complicaciones isquémicas postoperatorias (inmediatas y mediatas) y mayores tasas de supervivencia.

En el presente estudio se realiza un análisis exhaustivo de posibles factores de riesgo relacionados con eventos postoperatorios que, a priori, se interpretan como razonablemente relacionados con el daño isquémico inherente a este tipo de donación.

Los dos eventos fundamentales analizados en este trabajo de investigación son el fallo primario del injerto y la colangiopatía isquémica.

El fallo primario del injerto constituye el máximo exponente de un estrés isquémico intenso, que desencadenaría la muerte hepatocitaria masiva y condicionaría una no función inmediata del injerto hepático.

La colangiopatía isquémica se definiría como un daño sobre la vía biliar, mediato en términos cronológicos, y con importantes connotaciones sobre la función y viabilidad del injerto.

### ***Datos epidemiológicos***

La edad media de los receptores de nuestro estudio es de 58,5 años, similar a la encontrada en el RETH <sup>(6)</sup>, que es de 56,1 años (rango: 40-59 años). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la influencia de la edad del receptor sobre el desarrollo posterior de EIG y/o CI.

En relación a la distribución por sexos, el 76,9% de los pacientes de nuestra serie son varones, porcentaje algo superior al de la media española que se situó, en 2013, en 75,6% <sup>(6)</sup>. Tampoco se han hallado diferencias significativas en cuanto a la influencia del sexo en el desarrollo posterior de EIG y/o CI. Si comparamos nuestros resultados con los encontrados en la literatura, observamos que existen estudios en los que se ha demostrado que el sexo femenino es más frecuente en aquellos pacientes que desarrollan FPI tras el trasplante <sup>(187)</sup>.

A diferencia de las series más recientemente publicadas, los pacientes de nuestro estudio han sido trasplantados con una puntuación MELD media más baja (14,9). Así en la serie publicada por Skaro et al <sup>(189)</sup>, los pacientes que son trasplantados con donantes DMC controlada, tienen un MELD medio de 26,5 y en la serie de Taner et al <sup>(200)</sup>, el MELD medio de los receptores que reciben el mismo tipo de donantes es de 17,9. Este hallazgo probablemente quede explicado por el hecho de que la priorización de los pacientes en nuestro centro utiliza el sistema MELD como un valioso criterio de apoyo en la toma de decisiones, pero no se trata del criterio único de priorización. Por otro lado este hecho puede revelar la intención de adjudicar estos injertos a candidatos con



mejor situación funcional y que así pudieran afrontar las potenciales complicaciones derivadas de la utilización de estos injertos desde una mejor base funcional. Paralelamente, diferentes estudios de trasplante hepático en asistolia controlada avalan que esta orientación de injertos hepáticos de asistolia hacia candidatos menos enfermos no es infrecuente <sup>(219-224)</sup>.

En el presente estudio la puntuación MELD no ha influido de manera significativa sobre el desarrollo posterior de EIG y/o CI.

Se trata, por tanto, de un estudio de cohortes histórico de una muestra poblacional homogénea, en el que la edad, el sexo y el sistema de puntuación MELD es similar tanto en los pacientes que han presentado EIG o CI en su evolución como en aquellos que no lo han presentado.

El porcentaje de pacientes con cirrosis VHC en nuestra serie (63,1%) también es algo superior a la media española <sup>(7)</sup> e internacional <sup>(189,200)</sup>. En la memoria anual de la SETH de 2014, el 59,7% de los pacientes trasplantados presentaron cirrosis de origen no biliar, donde además de los pacientes con cirrosis por VHC se engloban fundamentalmente la cirrosis enólica y la cirrosis secundaria a otros virus hepatotropos <sup>(7)</sup>. En los estudios de Skaro et al <sup>(189)</sup> y Taner et al <sup>(200)</sup> el porcentaje de receptores trasplantados por cirrosis VHC es del 47% y 51%, respectivamente. Este porcentaje algo superior de nuestra serie puede explicarse por una mayor prevalencia de esta infección en los candidatos a trasplante de nuestra área geográfica.

Cuando se analizan los EIG en función de la infección por el virus VHC, observamos que en el grupo de pacientes que han desarrollado EIG en su evolución existe un menor porcentaje de pacientes con cirrosis VHC (40%) con respecto al grupo que no desarrolla EIG (73,4%), existiendo significación estadística en estas diferencias. Ocurre lo mismo cuando comparamos la etiología del receptor en función de la CI (33,3% en el grupo con CI y 71,4% en el grupo sin CI), existiendo también diferencias significativas. Esta correlación estadística carece de sentido clínico y en esta línea no existe ninguna evidencia actual de que la infección por VHC confiera una protección contra esas complicaciones. Estos hallazgos pueden deberse al contenido tamaño muestral de nuestra serie.

En cuanto a la edad media de los donantes de nuestra serie, que es de 40,8 años, se observa que es algo superior a la encontrada en el estudio publicado por Suarez et al <sup>(114)</sup>, en el que la edad media de los DDMC no controlada es de 36 años e inferior a la de la serie publicada por Fondevila et al <sup>(112)</sup>, en el que la edad media de los DDMC no controlada es de 51 años.

Sin embargo, estos donantes presentan una media de edad muy inferior a la media de los donantes hepáticos en general. Así, en España, la edad media global de los donantes hepáticos en 2014 se sitúa en los 60,9 años <sup>(7)</sup>. Esto se debe fundamentalmente a la restricción etaria que establece el protocolo de nuestro centro, admitiendo donantes cuya edad máxima es de 55 años. Esto hace que el perfil del donante en asistolia de nuestro hospital sea el de pacientes relativamente jóvenes que padecen eventos de naturaleza cardiovascular y que presentan una PCR no esperada que no se revierte. Por otro lado, la mayoría de los TH que se realizan en España anualmente son trasplantes con donantes DME con un perfil totalmente distinto, puesto que en general son pacientes mayores, con múltiples patologías concomitantes que presentan accidentes cerebrovasculares que les llevan al fallecimiento. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en nuestra serie, en cuanto a la influencia de la edad en el donante y el desarrollo posterior de EIG y/o CI. Tampoco se han descrito tasas más elevadas de EIG y/o CI en función de la edad del donante en los estudios publicados de donantes DDMC no controlada <sup>(112, 114, 115, 121, 122)</sup>. Sin embargo, en la literatura de donación en asistolia controlada están descritas diferencias significativas en cuanto a la edad en el donante superior a 40 años <sup>(189, 197)</sup> y a 50 años <sup>(186)</sup> y el desarrollo más frecuente de CI en el receptor cuando se usan donantes DMC.

En referencia al sexo de los donantes DMC, sigue una distribución también distinta a los donantes DME, puesto que en los primeros el porcentaje mayor es el de varones y en el segundo casi no existen diferencias. Así, en 2014 en España, el 54,1% de los donantes hepáticos fueron varones y el 45,9%, mujeres <sup>(7)</sup>. En nuestra serie el 87,7% de los donantes son varones frente al 12,3% que son mujeres. Esta tasa predominante de varones en los DDMC no controlada también se ha objetivado en otras series <sup>(112)</sup>. Esto se justifica debido a la mayor incidencia de eventos cardiovasculares en el sexo masculino

(225,226). No hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a la influencia del sexo del donante y el desarrollo posterior de EIG y/o CI.

El IMC de los pacientes de nuestro estudio es de  $26,8 \text{ m}^2/\text{kg}$ , y es similar al de otros estudios de donación no controlada, como es el de Fondevila et al <sup>(112)</sup>, en el que el IMC medio de los donantes del estudio es de  $26,1 \text{ m}^2/\text{kg}$ . No se han obtenido diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la influencia del IMC y el desarrollo de EIG y/o CI en nuestro estudio. Tampoco se han encontrado evidencias a este respecto en los artículos publicados sobre donación no controlada.

Sin embargo, en el caso de los estudios internacionales realizados en asistolia controlada sí que se ha observado un mayor porcentaje de pacientes con CI que han sido trasplantados con donantes cuyo peso era superior a los 100kg <sup>(186, 196)</sup>. Estos donantes y los de nuestro estudio no son comparables y por ello sólo se cita la literatura existente al respecto sin poder analizar conjuntamente los datos obtenidos por nuestro estudio y lo ya publicado.

Se ha analizado también la serología del donante y su eventual influencia en el desarrollo posterior de EIG o CI en el receptor, sin encontrar ningún resultado relevante. De la misma forma, no hemos encontrado información relevante al respecto.

### ***Preservación del donante***

Desde el momento en el que la PCR se considera irreversible, se van a prolongar una serie de medidas, que se iniciaron con el intento de resucitación y que ahora tendrán como único objetivo preservar los órganos para que éstos sean aptos para un eventual trasplante. Por este motivo la preservación del donante juega un papel fundamental en los TH con injertos procedentes de donantes a corazón parado no controlados. Así, los parámetros de la preservación extrahospitalaria de este tipo de donantes pueden darnos una información muy valiosa a la hora de analizar la eventual relación de éstos con el desarrollo de fenómenos isquémicos en los pacientes trasplantados con DDMC no controlada. Así, en nuestro hospital estamos registrando además de los tiempos de preservación extrahospitalaria del donante, otras variables

relacionadas con la eficacia y calidad de las medidas de mantenimiento extrahospitalario del donante.

En este sentido, se han recogido múltiples variables relacionadas con la preservación del donante, tanto extrahospitalarias (tiempos de preservación) como intrahospitalarias (analíticas de preservación), con el fin de identificar factores de predicción de riesgo de desarrollo de EIG o CI en el receptor.

Con respecto a las analíticas de preservación, se han recogido los valores de la GOT, GPT, CPK y LDH a la llegada del donante a la UCI del hospital, antes de iniciar la PRN y durante el proceso de la PRN. No hay experiencias sólidas en la literatura en cuanto al valor predictivo de estos valores analíticos y la validez o no de un órgano para trasplante.

Se han encontrado limitaciones a la hora de conseguir los valores de la CPK y LDH a la salida de la PRN. Así, solamente se obtuvo el valor de la CPK en 8 donantes y de la LDH en 20 en el grupo de los 65 pacientes y en el grupo de 57 pacientes se obtuvo el valor de la CPK en 7 casos y el de la LDH en 18, por lo que los resultados mostrados se han realizado de acuerdo a estos datos. Esto es debido a que al inicio del programa de asistolia, en 2006, estos valores específicos no se determinaban, y posteriormente no se ha realizado de manera rutinaria en los momentos claves de la PRN, es decir, a la entrada y a la salida de la PRN.

El valor medio de la GOT y GPT media del donante a la entrada en PRN es de 152 UI/L y 144 UI/L, respectivamente. Estos valores son superiores a los de la serie de Fondevila et al <sup>(112)</sup> donde los valores medios de la GOT y GPT a la entrada son de 52 en ambos casos. Sin embargo los valores de estas mismas enzimas hepáticas a la salida de la PRN son similares en ambas series, siendo los valores de la GOT y GPT de este estudio de 201 y 148, respectivamente y en la serie de Fondevila et al <sup>(112)</sup> de 184 y 149, respectivamente.

Al estudiar el resultado de los valores de las transaminasas del donante, no se han obtenido diferencias significativas entre los grupos comparados. Hay que destacar que existen unos valores máximos de GOT/GPT a partir de los cuales, por protocolo, el donante hepático es desestimado. Esto hace que los valores

de las transaminasas sean un filtro a la hora de aceptar o desestimar donantes para trasplante hepático. Esta selección estricta de los donantes ha aproximado los valores entre los dos grupos del estudio. Esto ha hecho que carezcan de valor predictivo para las complicaciones estudiadas.

Sin embargo, hay diferencias en cuanto al valor de la GOT a la entrada de la PRN en los pacientes que han presentado EIG con respecto a los que no los han presentado y estas diferencias tienden a la significación estadística ( $p=0,072$ ). Así, el valor medio de la GOT a la entrada de la PRN en el grupo de los pacientes con EIG es de 244 UI/L y el de los pacientes que no han presentado EIG es de 112 UI/L. Lo mismo ocurre con el valor medio de la LDH a la entrada de la PRN ( $p=0,072$ ). Los valores de la LDH a la entrada en PRN en el grupo de EIG es de 774 UI/L y este valor en el grupo que no presenta EIG es de 499 UI/L. Cuando se realiza la comparación de estas variables en función de la CI, se observan las mismas diferencias que tienden a la significación ( $p=0,080$ ) con el valor de la CPK a la salida de la PRN en el grupo de pacientes con CI con respecto al grupo sin CI. Así el valor de la CPK en el grupo de pacientes con CI es de 572 UI/L frente al mismo valor en el grupo que no presenta CI, que es de 245 UI/L. En cuanto a lo referido en la literatura, Fondevila et al <sup>(112)</sup> publican que aquellos DDMC que han sido utilizados finalmente para trasplante tenían unos valores de GOT y GPT significativamente inferiores a aquellos injertos que finalmente no fueron válidos para trasplante hepático, siendo los valores medios de la GOT y GPT de 52 UI/L (rango: 39-92) y 52 UI/L (rango: 30-86), respectivamente. Sin embargo, no existen referencias disponibles en la literatura al respecto de los valores analíticos del donante como factores predictores de eventos isquémicos a corto- medio plazo en el receptor.

Al analizar los tiempos de preservación, se han identificado posibles factores predictores de procesos isquémicos en el receptor. Así, hemos encontrado que el tiempo medio entre la producción de la PCR y el inicio de las maniobras de RCP básica en el donante es significativamente mayor en aquellos pacientes que han presentado posteriormente EIG y/o CI. De esta forma, en los pacientes que han desarrollado un EIG el tiempo medio es de 5,6 minutos y en los que no es de 2,5 minutos ( $p=0,016$ ). En los pacientes que han desarrollado

CI este tiempo medio es de 6,2 minutos y en los que no, es de 2,2 minutos ( $p=0,004$ ).

Del mismo modo, los receptores que desarrollan EIG y/o CI en su evolución han sido trasplantados con un injerto que presenta de manera significativa un mayor tiempo medio entre la producción de la PCR y el inicio de las maniobras de RCP avanzada. Así, en el grupo de pacientes con EIG este tiempo medio del donante es de 15,3 minutos y en el grupo que no presenta EIG es de 10,4 minutos ( $p=0,010$ ). En el caso de los pacientes con CI este tiempo medio es de 17,1 minutos, frente a los que no presentan CI cuyo tiempo medio es de 10,3 minutos ( $p=0,001$ ).

Las mismas diferencias significativas existen analizando el tiempo medio desde que el donante presenta la PCR a la entrada en PRN. Existe un mayor tiempo en aquellos pacientes que han presentado EIG con un tiempo medio de 136 minutos, frente a los que no lo desarrollan, cuyo tiempo medio es de 127 minutos ( $p=0,046$ ). En el caso de los pacientes con CI este tiempo medio es de 138 minutos, y en los que no lo presentan es de 127 minutos ( $p=0,019$ ).

En el análisis multivariante se confirma que a mayor tiempo transcurrido entre la PCR y el inicio de las maniobras de la RCP avanzada mayor es el riesgo de que se desarrollen en el receptor EIG y CI. Con esto se confirma que los tiempos entre la PCR del potencial donante y el inicio de las maniobras de resucitación son momentos críticos en la preservación del donante y van a condicionar los futuros resultados del trasplante.

La diferencia entre los tiempos de los distintos grupos es de pocos minutos, lo que refleja el estrecho margen de maniobra que existe en el momento de la resucitación del paciente y la importancia a su vez de una rápida actuación.

No hemos encontrado diferencias con respecto al tiempo medio desde que el donante presenta la parada a la salida de la PRN ni con el tiempo medio que dura la PRN. Esto se debe, por una parte, a que estos tiempos son similares en los distintos grupos y, por otra parte, a que cuando el donante entra en PRN se restablecen las condiciones fisiológicas del ser humano, por lo que el tiempo que dura la PRN podría llegar a ser hasta beneficioso para los futuros injertos.

No existen referencias en la literatura respecto a la influencia de estos tiempos en los eventos isquémicos del receptor en pacientes trasplantados con DDMCC no controlada.

El tiempo de isquemia fría de este estudio ha sido en todos los casos inferior a las 8 horas, tal y como se recomienda en la literatura con el fin de reducir el riesgo de fenómenos isquémicos en el receptor <sup>(197,198,199)</sup>. Con respecto al tiempo medio de isquemia fría de la serie (411 minutos), se observa que es inferior a los 647 minutos de media de la isquemia fría publicada por Otero et al <sup>(121)</sup>. No se han encontrado diferencias significativas en cuanto a los tiempos medios de isquemia fría que presentaron los injertos de los pacientes que posteriormente han desarrollado algún tipo de EIG y/o CI y los que no lo han desarrollado. No existen referencias en la literatura de asistolia no controlada con respecto a la influencia del tiempo de isquemia fría en el desarrollo de fenómenos isquémicos.

Sin embargo, y aunque el tiempo de isquemia fría no es comparable en los DDMC no controlada y controlada, existen referencias en la donación en asistolia controlada acerca de que el tiempo de isquemia fría mayor de 8h sí es un factor de riesgo para el desarrollo de CI en el receptor <sup>(185-187)</sup>.

Al comparar los tiempos de isquemia caliente de los receptores del estudio con los publicados en la literatura de asistolia controlada, se observa que son similares aunque algo superiores a los de esta serie, siendo el tiempo de isquemia caliente de Otero et al <sup>(121)</sup> de 108 minutos y el de este estudio de 70 minutos. No hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a los tiempos medios de isquemia caliente que presentaron los injertos de los pacientes que posteriormente han desarrollado algún tipo de EIG y/o CI y los que no lo han desarrollado.

Los tiempos medios de isquemia caliente del receptor referidos en la literatura sobre DDMC controlada son inferiores a los que existen en la no controlada <sup>(196, 200)</sup>. Chan et al <sup>(196)</sup> presentan en su estudio un tiempo medio de isquemia caliente (o de anastomosis) de 36,1 minutos, Tanner et al <sup>(200)</sup> de 33,9 minutos y Detry et al <sup>(203)</sup> de 50 minutos.

Existen diferencias significativas con respecto al tiempo medio de isquemia total que presentaron los injertos de los pacientes que desarrollaron EIG en su evolución, al ser éstos significativamente mayores (508 minutos) que los que no lo desarrollaron (464 minutos). Sin embargo, estas diferencias no son significativas en el caso de la CI a pesar de que estas isquemias prolongadas deberían asociarse tanto a EIG como a CI.

Estos hallazgos obligan a incrementar los esfuerzos de los equipos intra y extrahospitalarios con el fin de reducir al máximo los tiempos de preservación del donante, si bien los tiempos prioritarios a mejorar serían los extrahospitalarios debido a que se observa también con estos resultados que los momentos más críticos en la preservación del donante son los tiempos anteriores a la entrada en PRN.

Se ha realizado también la medición de múltiples parámetros durante la PRN. En cuanto al desarrollo posterior de EIG, se han evidenciado diferencias en el flujo final y medio que circula en el donante durante la PRN, siendo éstos significativamente menores en el caso de los pacientes que desarrollan posteriormente EIG frente a los que no los desarrollan. Así el flujo final y medio de los pacientes que desarrollan EIG es de 3190 y 3410 ml, respectivamente, y en el grupo que no lo desarrolla estos tiempos son de 3657 y 3834 ml, respectivamente. No se han advertido diferencias significativas en el caso de la CI, probablemente por tratarse de un tamaño de muestra insuficiente. Es notorio que en el caso de EIG exista una significación para el contraste de flujos, encontrándose valores más reducidos en flujo inicial, medio y final para los injertos que presentaron estas complicaciones, pero siempre dentro del rango del protocolo descrito. Desafortunadamente el flujo en bomba es un parámetro difícilmente optimizable y tal vez el valor extremo mínimo de estos flujos debiera ser revisado.

También existe una relación significativa entre los valores medios de la oxemia final que presentaban los injertos durante la PRN y el desarrollo posterior de EIG y CI. Así, en los pacientes que desarrollan fenómenos isquémicos en su evolución, esta oxemia final es significativamente menor a los que no la han desarrollado. La oxemia final en el grupo de pacientes que desarrolla EIG es de



239 mmHg y en los que no lo desarrollan es de 265 mmHg. La oxemia final en el grupo de pacientes que desarrolla CI es de 239 mmHg y en el grupo que no lo desarrolla es de 270 mmHg. Es notorio que tanto en el caso de los EIG como en la CI exista una significación para el contraste de la oxemia final con valores más reducidos para los injertos que presentaron estas complicaciones, pero siempre dentro del rango del protocolo descrito y con valores medios siempre superiores a los 100 mmHg. Nuevamente estos hallazgos obligan a revisar los límites de oxemia que se pueden considerar seguros, más si tenemos en cuenta que se ha confirmado la significación estadística de la oxemia media más pobre en casos de EIG o CI en el análisis multivariante

Existe además relación entre la kaliemia que presentaban los injertos durante la PRN y el desarrollo posterior de EIG y CI. Hemos observado que en los pacientes que desarrollan fenómenos isquémicos en su evolución, esta kaliemia es significativamente mayor a los que no la han desarrollado. En el grupo de los que desarrollan EIG estas diferencias se encuentran en la kaliemia final, media y pico, mientras que en el grupo de pacientes que desarrolla CI estas diferencias sólo las encontramos en la kaliemia final, aunque la media también tiende a la significación estadística. Así, el valor medio del potasio final, medio y pico de los pacientes que desarrollan algún EIG es de 7,1, 7,1 y 7,9 mEq/ L, respectivamente, y el de los que no lo desarrollan es de 5,7, 6,2 y 7,1 mEq/ L, respectivamente. En el caso de los pacientes que desarrollan CI el valor del potasio final es de 6,9 mEq/ L y en el del grupo que no lo desarrolla es 5,5 mEq/ L. Un aumento del potasio en sangre traduce un proceso de anoxia tisular y acidosis metabólica generalizada, que conduce a la lisis celular con un aumento en la kaliemia. Por este motivo el potasio es un parámetro crucial en la valoración de la acidosis metabólica del donante, pudiéndose utilizar como factor predictor de eventos isquémicos en el receptor, debiendo ser evaluado el límite superior del valor del potasio a partir del cual el donante debiese ser desestimado. No hemos encontrado en la literatura valores medios de la kaliemia del donante durante la PRN como las que describimos en nuestro estudio, por lo que no hemos podido contrastar los resultados obtenidos.

Observamos también diferencias entre la transfusión de concentrados de hematíes que se necesitan durante la PRN y el desarrollo posterior de EIG y CI. Hemos apreciado que en los pacientes que desarrollan fenómenos isquémicos en su evolución, la cantidad de concentrados de hematíes que se transfunden al donante durante la PRN es significativamente mayor que en los que no la han desarrollado. De esta forma, en el grupo de los que desarrollan EIG el volumen medio de concentrados de hematíes transfundidos es de 626 ml y en los que no lo desarrollan es de 338 ml. En el caso de los pacientes que desarrollan CI la cantidad media de concentrados de hematíes transfundidos es de 643 ml y en los que no lo desarrollan es de 351 ml. Este hecho implica por una parte que los injertos implantados en los receptores que posteriormente presentan complicaciones isquémicas proceden de donantes más anémicos. En primer lugar una volemia circulante peor preparada para el transporte de oxígeno justificaría un daño isquémico más intenso, pero por otro lado, estos donantes presentarían al ser transfundidos una sangre más diluida con parámetros de daño tisular engañosamente menores que impedirían detectar un mayor daño celular en estos donantes evitando así poder desestimar estos donantes. Esto ocurriría por ejemplo con las transaminasas, que tendría unos valores engañosamente más bajos que el resto de los donantes que no requieren un volumen extra durante la PRN. Este hecho hace que se deba prestar una especial atención a aquellos donantes que requieran ser transfundidos durante la PRN.

No hemos encontrado referencias en la literatura con respecto a la transfusión de hematíes que se transfunden al donante durante la PRN.

En cuanto al análisis de la biopsia de tiempo 0, los resultados revelan un mayor daño de preservación en los pacientes que presentan EIG y CI de forma significativa en el análisis univariante. Así, los pacientes que desarrollan EIG tienen biopsias de tiempo 0 con daño de recolección grave en un 56,2% de los casos frente a un 25,6% de los que la presentan en los pacientes sin EIG. En el caso de los pacientes con CI el 63,6% de los casos presentan daños de recolección grave frente al 27,8% de los pacientes sin CI. Desafortunadamente estas biopsias se obtienen cuando el órgano ya está implantado, pero este hallazgo podría ser de gran utilidad en el seguimiento del paciente, que debería

ser más estrecho en aquellos pacientes que tengan un daño de preservación mayor ante la mayor probabilidad de desarrollar complicaciones isquémicas.

### ***Evolución intraoperatoria del receptor:***

Se ha realizado el análisis de los hemoderivados transfundidos al receptor durante el trasplante hepático, con el fin de poder detectar algún factor predictor de isquemia a corto o medio plazo.

Para ello, se ha analizado el volumen de PFC y concentrados de hematíes que se han utilizado durante la intervención y los gramos de fibrinógeno que se han requerido.

La cantidad de PFC y de concentrados de hematíes que requirieron los receptores que desarrollaron posteriormente EIG fue significativamente mayor que aquellos que no la desarrollaron. Así, los pacientes que desarrollaron EIG requirieron un volumen medio de PFC y hematíes de 23,4 y 19,1 concentrados, respectivamente y los que no lo desarrollaron requirieron un volumen medio de PFC y hematíes de 14,6 concentrados y 11,3 concentrados, respectivamente.

En el caso del análisis comparativo en función de la variable CI solamente se encuentran diferencias significativas en los concentrados de PFC que se transfundieron entre grupos. Así, el grupo de pacientes con CI requirieron un volumen medio de PFC de 21 concentrados y en el grupo que no lo desarrollaron, este volumen fue de 14,1 concentrados.

Los hallazgos obtenidos en el estudio ponen de manifiesto que aquellos receptores que requieren mayor transfusión de hemoderivados presentan un estado de diátesis hemorrágica combinado con una coagulopatía secundaria a una disfunción del injerto hepático y un estado de marcada fibrinólisis multifactorial.

Cuando se realiza el análisis multivariante de la utilización de hemoderivados durante el TH, la transfusión de PFC sigue siendo un factor de riesgo para desarrollar EIG y/o CI en el receptor. Sin embargo, este factor se vuelve protector (odds ratio < 1) en el caso de la transfusión de concentrados de

hematíes. Este hallazgo final carece de sentido clínico y podría deberse al contenido tamaño muestral del estudio.

### ***Evolución postoperatoria inmediata:***

Se ha realizado el análisis de los parámetros que evalúan la citolisis y muerte hepatocitaria (GOT/GPT), así como la depuración hepática (bilirrubina) y la función de síntesis (coagulación) del injerto en los primeros 7 días postrasplante, como exponentes de disfunción de injerto hepático postrasplante reconocidos y estandarizados a nivel internacional <sup>(205)</sup>. Paralelamente se ha analizado las cifras de amonio en estos mismos días y se han correlacionado todos los resultados con las complicaciones objeto de estudio de este trabajo.

Cuando se realiza el análisis descriptivo, no se encuentran diferencias significativas entre los grupos de estudio. Sin embargo, al realizar el análisis uni y multivariante estas diferencias significativas se ponen de manifiesto en el caso del valor de la AP en el 1DPO. Así, a menor AP en el 1DPO, mayor riesgo de desarrollar EIG (odds ratio= 0,937 (IC 95%=0,887-0,990) y CI (odds ratio= 0,939 (IC 95%=0,889-0,991). Estos hallazgos reflejan que la AP es un indicador claro de DPI. Existen otros dos indicadores probados a nivel internacional de DPI <sup>(205)</sup>, la hiperbilirrubinemia y la hipertransaminasemia en los 7 primeros días postrasplante. Estos dos parámetros también fueron evaluados en el estudio descriptivo, uni y multivariante, sin obtener diferencias relevantes entre los grupos de estudio. Probablemente aumentando el tamaño de la muestra se puedan realizar análisis más precisos al respecto.

Siguiendo los criterios publicados por Olthoff et al <sup>(205)</sup> se han analizado los casos de DPI que han tenido lugar en los pacientes del estudio. Veintitrés pacientes (43,4%) presentaron en el postoperatorio inmediato DPI. Este porcentaje es superior al encontrado en la literatura, aunque los pacientes analizados en los estudios referidos son la mayoría trasplantados con donantes DME. Así, Olthoff et al presentan una serie de 297 pacientes con TH en 3 centros distintos, de los cuales solamente el 10% son pacientes trasplantados con DDMC y este porcentaje es exclusivamente donación en asistolia controlada. De estos receptores, 69 desarrollan DPI, lo que supone un 23,2% de los casos <sup>(205)</sup>. De los 69 pacientes que desarrollan DPI, 5 desarrollaron

finalmente FPI. En nuestro estudio, de los 19 pacientes que desarrollan inicialmente DPI (29,2%), 5 finalmente desarrollan un FPI y requieren retrasplante. Esto se traduce en que el intenso estrés isquémico que sufren los órganos en los que se ha detectado DPI va a producir un daño hepático más difícilmente reversible. Hay que reseñar que la DPI refleja el daño hepatocitario que presenta el injerto trasplantado, pero no parece reflejar el daño isquémico de la vía biliar, ya que no ha habido correlación entre la gravedad de los parámetros analíticos encontrados y el desarrollo posterior de CI.

Se han objetivado 20 EIG en nuestra serie, lo que supone un 30,7% de los casos, de los cuales 5 fueron debidos a FPI (7,7%) y 15 a casos de CI.

La incidencia de FPI varía según las distintas series de donación controlada <sup>(114)</sup> y no controlada <sup>(188, 189, 191, 196, 206-211)</sup> oscilando entre un 0-18%. Suarez et al <sup>(114)</sup> presentan una incidencia de FPI en DDMC no controlada del 18% frente al 3% que presentan en DME. La mayoría de las referencias publicadas sobre donación controlada presentan una incidencia menor a la obtenida en nuestra serie. Sin embargo, se trata de estudios que utilizan DDMC tipo Maastricht III que pertenecen al grupo de donantes controlados cuyo escenario clínico es muy diferente, y que por lo general, al presentar un tiempo desde la PCR a la preservación mucho menor, los eventos isquémicos también debieran ser menos frecuentes.

Cinco de los 65 pacientes trasplantados con DDMC (7,7%) tuvieron un FPI que requirió un retrasplante inmediato. Dos pacientes fallecieron a los 2 y 47 días debido a un FMO irreversible. Los otros 3 pacientes retrasplantados siguen vivos en la actualidad con buen funcionamiento del injerto. Si bien la tasa de FPI de esta serie es alta, estos FPI fueron registrados en su mayoría al inicio del programa de asistolia (2006-2009) excepto en uno de los casos que se produjo en 2010. Posteriormente no se ha registrado ningún caso más.

### ***Seguimiento a medio y largo plazo:***

Hemos analizado los episodios de rechazo agudo y de hepatitis sobre el injerto a fin de comprobar si existiera una posible correlación con posibles fenómenos

isquémicos en el receptor. También hemos analizado los casos de retrasplante que han tenido lugar en nuestra serie con el mismo fin.

En 8 de los 65 pacientes trasplantados (12,3%) se requirió la realización de un retrasplante. Se han observado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a un número mayor de episodios de retrasplante en el grupo de pacientes que desarrollan EIG en su evolución. Así, en el grupo de EIG, hay 7 pacientes que han requerido retrasplante (35%) y 13 que no lo han requerido (65%) y en el grupo que no han presentado EIG 1 paciente ha requerido retrasplante (2,2%) y 44 no lo han requerido (97,8%). Estas diferencias no las hemos encontrado cuando hemos realizado el mismo análisis en función de la CI. Este hecho queda en parte justificado, debido a que 5 de los 8 casos en los que se ha realizado un retrasplante han sido por un FPI. Es decir, que el retrasplante está relacionado de forma significativa con los casos de FPI en los que ha sido necesario un retrasplante precoz para que el receptor sobreviviera. Por otro lado, la CI fue tratada con retrasplante en 2 casos. Por esta razón, solamente existe significación estadística cuando analizamos el retrasplante en función de los EIG.

En cuanto a la CI, hemos objetivado 15 casos en nuestra serie. Teniendo en cuenta que hemos considerado solamente 57 casos como válidos para el análisis de la CI, estos casos suponen un 26,3%. Esta tasa está dentro de las tasas publicadas en la bibliografía. En cuanto a lo referido en la literatura sobre DDMC no controlada, nuestra tasa es superior a la hallada, que se sitúa entre el 8 y 18%.

Existen tasas que oscilan entre un 10 y un 50% cuando se utilizan DDMC <sup>(186, 202,205-208)</sup>, si bien estas series utilizan DDMC controlada. Así, Skaro et al publican una serie con 32 TH realizados con donantes DMC controlada, en la que presentan una tasa de CI del 38% <sup>(189)</sup>. De Oliveira et al publican una serie de 148 trasplantes, en el que presentan una de las tasas más bajas publicadas de CI, siendo ésta del 5% <sup>(206)</sup>.

Además, estos porcentajes publicados suelen indicar los casos de CI del total de pacientes trasplantados con DDMC, sin excluir como hemos realizado en nuestro estudio:

- Los casos de FPI. Se debe excluir los casos en los que el receptor presenta un FPI porque el hecho de haber presentado este fallo en el órgano implica un trasplante precoz, generalmente en los días siguientes al primer trasplante, e impide que se haya podido llegar a desarrollar una CI durante el seguimiento.
- Los pacientes con seguimiento insuficiente, ya sea por fallecimiento precoz o por pérdida de seguimiento. Esta circunstancia, hace que no exista un tiempo de suficiente seguimiento para descartar si estos pacientes durante el seguimiento hubieran llegado a desarrollar CI.

Al excluir estos pacientes el tamaño muestral de nuestra serie se reduce de 65 pacientes a 57 pacientes, hecho que aumenta el porcentaje total de CI.

Así, por ejemplo Taner et al <sup>(200)</sup> publican una serie de 200 pacientes con TH procedente de donantes DMC controlada, en el que se registra 1 muerte intraoperatoria, 5 FPI (2,5%) y 24 pacientes con CI sobre 200 pacientes(12%), sin tener en cuenta los FPI ni las muertes prematuras o el seguimiento insuficiente. Esta aproximación al problema, que reduce la tasa de colangiopatía isquémica de modo artificial, no es infrecuente en publicaciones de trasplante hepático.

El diagnóstico de CI se ha realizado en nuestro hospital mediante criterios radiológicos y se ha definido la CI como el conjunto de alteraciones caracterizadas por estenosis y dilataciones a nivel de árbol intrahepático o confluencia biliar, en la ausencia de trombosis o estenosis de la arteria hepática. Estos criterios son los utilizados en general en la literatura <sup>(133)</sup>. Estos hallazgos se manifiestan en la mayoría de los casos en forma de alteración analítica (las enzimas de colestasis y citolisis así como la bilirrubina aparecen aumentadas) y/o en forma de signos y síntomas tales como ictericia, fiebre, prurito y dolor abdominal. En algún caso, el diagnóstico de CI se ha realizado más tardíamente por la ausencia de clínica del paciente.

El diagnóstico radiológico de CI muestra un patrón similar en la mayoría de los pacientes de este estudio que puede extrapolarse al encontrado en la literatura <sup>(212-214)</sup>, en el que el hallazgo más frecuente encontrado ha sido el

arrosamiento y la dilatación de la vía biliar intrahepática, así como la estenosis de la placa hiliar.

La media de días entre el trasplante hepático y el diagnóstico de CI por diagnóstico radiológico es de 168 días. Según la literatura, el diagnóstico de CI se hace por lo general dentro del primer año del trasplante, tanto en los artículos publicados sobre DDMC controlada <sup>(121)</sup> como en la no controlada <sup>(196, 197, 215)</sup>. Chan et al <sup>(196)</sup> presentan una media de 120 días desde el trasplante hepático con DDMC y el diagnóstico de CI. Foley et al <sup>(185)</sup> publican una media de 120 días desde el trasplante al diagnóstico de CI. En el estudio de Hong et al, la media de días entre el trasplante y el diagnóstico de CI es de 57 días <sup>(215)</sup>. Otero et al <sup>(121)</sup> publican una media de 90 días (rango: 60-660 días) entre el trasplante y el diagnóstico de CI. Hong et al <sup>(215)</sup> publica una media de 57 días entre el trasplante y el diagnóstico de CI.

Las pruebas de imagen más frecuentemente utilizadas en nuestro hospital para realizar el diagnóstico de CI han sido: la ecografía doppler abdominal, la colangioRM y la CTPH. En un caso también se realizó una CPRE para completar el diagnóstico siendo terapéutica al mismo tiempo. Estas pruebas de imagen son las generalmente aceptadas para el diagnóstico de CI <sup>(133, 197, 202)</sup>.

De los 15 pacientes diagnosticados de CI en nuestro estudio, 5 (33,3%) pacientes con CI presentaron indicación teórica de retrasplante siendo reincluidos en lista con este fin. Sin embargo, solamente 2 (13,3%) de estos pacientes llegaron a retrasplantarse. Los otros 3 pacientes no pudieron ser retrasplantados por desarrollar contraindicaciones para el retrasplante. En este sentido se podría considerar que estos 5 pacientes han presentado pérdida del injerto a causa de la CI. Los 10 pacientes restantes han recibido tratamiento para tratar dicha CI.

En la literatura el porcentaje de retrasplante en los pacientes diagnosticados de CI es muy dispar, pero en general suele ser más alto que el que se ha obtenido en nuestra serie. Con respecto a las referencias existentes con DDMC no controlada, Otero et al <sup>(114,121)</sup> presentan un porcentaje de CI del 25% y una tasa de asociada a CI del 16,7%; y Fondevila et al <sup>(112)</sup> presentan una tasa de



CI más baja, del 8%. Sin embargo el 100% de sus pacientes requieren un retrasplante y no han obtenido resolución de la misma por otros medios.

Con respecto a las referencias con donación controlada, Chan et al <sup>(196)</sup> presentan una tasa de CI del 13,% y de retrasplante del 43%. Skaro et al <sup>(177)</sup> <sup>(189)</sup> tienen una tasa de CI del 38% y de retrasplante del 41,7%. Foley et al <sup>(185)</sup> <sup>(197)</sup> tienen un porcentaje de CI del 38% y de retrasplante del 45,8% de éstos. Sin embargo, De Oliveira et al <sup>(205)</sup> con una tasa de CI del 5%, no presentan casos de retrasplante en estos pacientes y Meurisse et al <sup>(216)</sup> tampoco han presentado casos de retrasplante en su serie publicada.

El hecho de que este tipo de órganos presenten mayores complicaciones isquémicas está íntimamente relacionado con un aumento en el número de ingresos hospitalarios, ya sea por el desarrollo de infecciones tales como una colangitis aguda o una sepsis de origen biliar, como por el requerimiento de múltiples tratamientos radiológicos o incluso intervenciones quirúrgicas para su resolución. Todo ello supone un gasto sanitario importante que debe tenerse en cuenta a la hora de utilizar este tipo de órganos. Los pacientes que aún así no presentan mejoría clínico-radiológica van a requerir un retrasplante. El retrasplante va a tener una serie de inconvenientes; entre los que destaca que el paciente debe ser reincluido en LETH con el consiguiente consumo de un segundo órgano en una lista de espera en la que la escasez de órganos es cada vez mayor, al igual que su mortalidad. Este es uno de los motivos por los que se ha realizado este estudio, con el fin de evaluar los resultados que tienen este tipo de órganos y así poder discriminar si su utilización es necesaria y beneficiosa, al reducir la mortalidad en LETH aumentando el pool de órganos existentes o si los fenómenos relacionados con la isquemia transforman este tipo de trasplante en una actividad fútil al suponer un gasto de segundos órganos elevados y un coste, no sólo económico, desmesurado, al suponer un gasto de segundos órganos elevados y un coste económico desmesurado. Este estudio demuestra una tasa de retrasplante baja con respecto a los resultados existentes en la literatura y una tasa de resolución de la CI elevada (60%), lo que favorece la utilización de este tipo de órganos y la continuidad del programa y disminuye los costes elevados que presentan este tipo de órganos trasplantados cuando presentan complicaciones isquémicas que no son

resueltas y que requieren trasplante. Por este motivo sería interesante poder realizar un análisis económico comparativo que evaluara el coste que supone la realización de un TH con DME y sus complicaciones con respecto a lo que supone dicha realización con DDMC no controlada. Sin embargo, la realización de este tipo de estudios en nuestro medio es sumamente compleja.

En este mismo sentido, se ha realizado un estudio con encuestas de calidad de vida en todos los pacientes trasplantados con DDMC no controlada, con el fin de evaluar las consecuencias que tienen en la vida diaria de estos enfermos haber desarrollado complicaciones isquémicas en su evolución y compararlas con los pacientes que no las han desarrollado. Si bien este estudio ya se ha realizado, los resultados no están disponibles aún, puesto que se están analizando en este momento.

En nuestro centro, el método más frecuentemente utilizado para tratar la CI ha sido la CTPH, hecho que se confirma en la literatura consultada <sup>(121,197, 200, 202)</sup>. Otero et al <sup>(121)</sup> utilizan más la CPRE a la hora de tratar a los pacientes con CI que no han requerido intervención quirúrgica. Foley et al <sup>(197)</sup> utilizan para dicho tratamiento la CPRE y la CTPH según el caso en cuestión. Tanner et al <sup>(200)</sup> publican una serie en la que los pacientes con CI que no han requerido cirugía han sido tratados mediante CPRE.

En la mayoría de los casos, durante la CTPH se realizaba una dilatación de la zona estenótica, junto con la colocación de un catéter interno-externo y en ocasiones se reemplazaba posteriormente por una prótesis o directamente se colocaba una en el mismo procedimiento. De hecho, ocho pacientes (53,3% de los pacientes con CI) precisaron la colocación de una prótesis biliar a lo largo de su tratamiento para conseguir la mejoría y/o resolución de la CI. En la actualidad, 3 pacientes siguen portando la prótesis, lo que supone un 37,5% de los casos que requirieron su colocación, mientras que en el restante 62,5% dicha prótesis se retiró cuando se consideró una adecuada resolución morfológica.

Desde que se diagnostica a los pacientes de nuestro estudio de CI hasta que se realiza el primer procedimiento pasa una media de 56,5 días. Esta media está influida por un caso de CI en concreto en el que el tratamiento del paciente se realizó mucho después de la media (a los 530 días), debido a la ausencia de clínica compatible y de alteraciones analíticas precoces en dicho paciente. Sin contar con este caso, el periodo medio entre el diagnóstico de CI y el primer tratamiento radiológico intervencionista realizado fue de 17 días.

El número medio de procedimientos que se han llevado a cabo en estos pacientes es de 8,6. Si comparamos los resultados obtenidos en nuestro estudio con los encontrados en la literatura con DDMC controlada, se observa que en general el número medio de procedimientos por paciente es inferior a los realizados en nuestro estudio. Esto se debe en parte a que los resultados publicados en la literatura describen el número medio de procedimientos realizados en el primer año postrasplante, mientras que nuestros resultados expresan el número medio total de procedimientos que han requerido los pacientes con CI del estudio durante un mayor periodo de seguimiento. Así, Skaro et al <sup>(189)</sup> tienen una media de procedimientos anuales en los pacientes diagnosticados de CI de 1 procedimiento, Tanner et al <sup>(200)</sup> de 2,3, Jay et al <sup>(202)</sup> de 2,6 dentro del primer año postrasplante. Sin embargo, Foley et al <sup>(197)</sup> presentan unos resultados en los que la media de procedimientos que se llevan a cabo en los pacientes con CI que no han requerido retrasplante durante el primer año postrasplante es de 8,1.

Diez de los 15 pacientes que han sido diagnosticados de CI en nuestro hospital desde el año 2006 al 2013 no han sufrido pérdida del injerto. Ocho pacientes presentan en la actualidad resolución de la misma (53,3%) y un paciente (6,6%) se encuentra en tratamiento. El tiempo medio de seguimiento de estos pacientes con resolución de la CI fue de 30 meses (rango: 9-61) lo que se ha considerado suficiente para sostener que el proceso se ha tratado eficazmente.

Si comparamos nuestros resultados con los publicados en los estudios realizados con DDMC estos resultados son también variables y en muchas ocasiones no se especifica si los pacientes que continúan vivos en el momento

de la publicación del estudio presentan una resolución del cuadro o siguen en tratamiento en ese momento.

Si se analizan las referencias existentes en la literatura sobre donación en asistolia no controlada, Otero et al <sup>(121)</sup> publican un porcentaje de CI del 30% (6 casos), realizando tratamiento quirúrgico en 4 de ellos y tratamiento intervencionista con CPRE en uno de ellos con resolución de la misma. En el restante se realiza trasplante hepático. De esto se deduce que la tasa de resolución de CI de esta serie es del 83,3% aunque se requiere tratamiento quirúrgico además de tratamiento intervencionista.

Con respecto a las referencias existentes sobre donación en asistolia controlada, Chan et al <sup>(196)</sup> publican una serie de pacientes trasplantados con DDMC en la que se puede objetivar una tasa de resolución de la CI del 14,3%. Croome et al <sup>(217)</sup> presentan una resolución de la CI del 37,5%.

En el estudio publicado por Foley et al <sup>(197)</sup> hay 6 pacientes de los 24 que han desarrollado CI que no han requerido trasplante y que siguen vivos en el momento de la publicación con órganos funcionantes. Estos 6 pacientes han requerido múltiples tratamientos intervencionistas mediante CPRE y CTPH desde el primer año postrasplante. No obstante, no se especifica en este estudio si los pacientes siguen o no en tratamiento a la hora de la publicación o por el contrario presentan una resolución de la CI. En el estudio de Jay et al <sup>(202)</sup> así como en la mayoría del resto de series publicadas sobre TH con DDMC no se hace una referencia directa acerca de los casos de CI que se han resuelto. Se hace referencia al porcentaje de pacientes que desarrollan en su evolución CI, al porcentaje de estos pacientes que requieren trasplante y a los tratamientos que se han realizado en aquellos en los que no han requerido un trasplante, pero no se especifica cuáles de estos casos se han resuelto sin necesidad de precisar nuevos tratamientos.

Así y tras analizar toda la literatura existente al respecto, se observa que si bien la tasa de CI en este estudio no es baja, el porcentaje de resolución de la misma es el más alto hasta el momento publicado junto con el referido por Otero et al <sup>(121)</sup>.

Nueve (60%) de los 15 pacientes que han desarrollado CI en su evolución seguían vivos en la fecha de cierre del estudio, que corresponden a 8 de los 9 pacientes que presentaron resolución de la CI durante su evolución y al paciente que sigue en tratamiento en la actualidad. Uno de los pacientes que presentó resolución de la CI falleció en su domicilio a consecuencia de una parada cardiorrespiratoria.

En cuanto al análisis de la supervivencia actuarial según el método Kaplan-Meier, destacar que se ha realizado un análisis general de la supervivencia global de los receptores e injertos de este estudio, y posteriormente hemos realizado un segundo análisis de la supervivencia de forma estratificada, es decir, hemos realizado un análisis de las consecuencias que tiene sobre la supervivencia del injerto y del receptor los distintos eventos isquémicos que se han desarrollado durante el seguimiento.

La supervivencia actuarial de los receptores de nuestro estudio a 1, 3 y 5 años es de 78,4%, 64,3% y 62%, respectivamente y la del injerto a 1, 3 y 5 años es de 70,7%, 56,3% y 53,5%, respectivamente. Estas tasas de supervivencia son menores que las observadas en los pacientes TH con DME en España <sup>(6)</sup>. Sin embargo, en cuanto a la supervivencia del receptor se refiere, solamente uno de los pacientes fallecidos en esta serie lo ha hecho secundariamente a colangiopatía isquémica. El resto de fallecidos no son consecuencia de estas complicaciones isquémicas y, por tanto, no deberían estar relacionadas con la utilización de este tipo de órganos. Por otra parte, si se analiza la tasa de supervivencia del injerto, se puede objetivar que un 66% de los pacientes con CI de esta serie no ha requerido retrasplante y, por ende, no ha presentado pérdida del injerto, por lo que la tasa menor de supervivencia del injerto en esta serie también estaría influida por otras variables diferentes al tipo de donante utilizado.

Se ha comparado la supervivencia global del injerto y del receptor obtenida en nuestro estudio con la encontrada en la literatura, observando que las supervivencias obtenidas por nosotros son superponibles a las encontradas en otros estudios de asistolia no controlada <sup>(121, 122)</sup> y controlada <sup>(197)</sup>. Así, Otero et al <sup>(121)</sup> publican unas supervivencias del paciente e injerto para pacientes TH

con DDMC Maastricht tipo 2, a 1 y 2 años del 80% y 80% y del 55% y 55%, respectivamente. Fondevila et al <sup>(122)</sup> presentan una supervivencia del paciente e injerto a 1 y 2 años del 70% y 70% y del 50% y 50%, respectivamente. Estas supervivencias también provienen de pacientes trasplantados con DDMC Maastricht tipo 2.

Si se analizan las supervivencias de la experiencia internacional con asistolia controlada (Maastricht tipo III), observamos que Foley et al <sup>(197)</sup>, publican una supervivencia a 1, 3 y 5 años de los receptores e injertos de 84%, 72% y 68%, y 69%, 60 % y 56%, respectivamente. Chan et al publican una supervivencia del receptor y del injerto superior a las registradas anteriormente con DDMC, siendo esta supervivencia a 1 y 3 años del 83% y 83% y del 78% y 75%, respectivamente. Jay et al publican una supervivencia a 1 y 2 años del receptor y del injerto del 70% y 70% y del 56% y 50%, respectivamente.

Si se analiza la supervivencia en los distintos grupos a estudio de este trabajo, se puede observar que los pacientes que han sufrido EIG y/o CI presentan una supervivencia del paciente algo inferior al encontrada en los pacientes que no han sufrido ninguna complicación isquémica. Sin embargo, estas diferencias no son significativas.

De esta manera, la supervivencia de los pacientes con EIG a 1, 3 y 5 años es del 75%, 64,3% y 58,9%, respectivamente y la de los pacientes sin EIG a 1, 3 y 5 años es del 80%, 64,1% y 64,1%, respectivamente. ( $p=0,778$ ).

En el caso de los pacientes con CI la supervivencia a 1, 3 y 5 años es del 80%, 65,5% y 58,2%, respectivamente y la de los pacientes sin CI a 1, 3 y 5 años es del 85,7%, 68,7% y 68,7%, respectivamente. ( $p=0,591$ ).

Si se analiza la supervivencia de los injertos en los pacientes del grupo que presenta EIG se observa una menor supervivencia del injerto que roza la significación estadística ( $p=0.058$ ) y es del 55%, 44,4% y 38,9% a 1, 3 y 5 años respectivamente, siendo la supervivencia de los pacientes que no presentan EIG durante su evolución del 77,8%, 61,7% y 61,7% a 1, 3 y 5 años respectivamente. Muy probablemente estas diferencias aumentarían con un mayor número de pacientes del estudio.

Lo mismo ocurre con la supervivencia de los injertos de los pacientes que presentan CI, que hay diferencias en cuanto a una supervivencia menor en este grupo, pero las diferencias no llegan a ser significativas, probablemente debido al contenido tamaño muestral. La supervivencia de los injertos que han desarrollado CI durante su evolución a 1, 3 y 5 años es del 73,3%, 66,7% y 58,3%, respectivamente y en los que no la han desarrollado a 1, 3 y 5 años es del 83,3%, 66,1% y 66,1%, respectivamente ( $p= 0,585$ ).

## 6.- CONCLUSIONES

---



## **6.- Conclusiones**

**1.- Los tiempos de isquemia que transcurren entre la PCR del futuro donante y las maniobras de RCP básica y avanzadas así como el tiempo desde la PCR hasta la entrada en PRN son fundamentales a la hora de determinar el desarrollo de fenómenos isquémicos en el receptor del injerto procedente de DDMC.**

**2.- El flujo de recirculación, la oxemia y la kaliemia del donante durante la PRN son factores predictivos para el desarrollo de EIG y CI.**

**3.- La transfusión de concentrados de hematíes durante la PRN predice un riesgo aumentado de que el receptor desarrolle fenómenos isquémicos en un futuro.**

**4.- Un mayor daño de preservación, medido a través de la biopsia de tiempo 0 es un factor de riesgo de desarrollar CI.**

**5.- La transfusión de hemoderivados durante el TH en el receptor y la actividad de protrombina disminuída al primer día del trasplante predice el desarrollo de eventos isquémicos.**

**6.- Existe una menor supervivencia del injerto en los pacientes que han presentado EIG frente a los que no han presentado EIG.**

**7.- Si bien la CI es la complicación biliar más frecuente y grave que ocurre en los pacientes trasplantados con DDMC, esta complicación no compromete necesariamente la supervivencia del paciente o del injerto y las tasas de resolución de la misma con tratamiento intervencionista son elevadas.**

## 7.- BIBLIOGRAFÍA

---

## 7. Bibliografía

1. Orozco-Zepeda H. *Un poco de historia sobre el trasplante hepático. Rev Invest Clin.*2005; 57:124-128.
2. Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaullak L et al. *Homotransplantation of the liver in human. Surg Gynecol Obstet* 1963; 117: 659-661.
3. Calne RY, William R. *Liver transplantation in man. I. Observations in five cases. Br Med J* 1968; 4:535-540.
4. *NIH Consensus Development Conference. Bethesda. Maryland*
5. *National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: liver transplantation. June 20–23, 1983. Hepatology* 1983 (Suppl):107S–110S.
6. *Organización Nacional de Trasplantes. Registro Español de Trasplante Hepático (RETH). Memoria RETH 2013. Disponible online en: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/RegistroHepatico.aspx>.*
7. *Organización Nacional de Trasplantes. Memoria anual de Trasplante hepático 2014. Disponible online en: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/Memorias.aspx>.*
8. Durand F, Renz JF, Alkofer B et al. *Report of the Paris Consensus Meeting on Expanded Criteria Donors in Liver Transplantation. Liver Transpl* 2008; 14: 1694-1707.
9. Renz JF, Kin C, Kinkhabwala M, et al. *Utilization of extended donor criteria liver allografts maximizes donor use and patient Access to liver transplantation. Ann Surg* 2005; 242: 556-565.

10. Jimenez C, Clemares M, Manrique A, et al. *Edad del donante en el trasplante hepático. ¿Cómo condiciona?* *Med Clin Monogr (Barc)* 2006; 5:3-7.
11. Verran D, Kusyk T, Painter D, et al. *Clinical experience gained from the use of 120 steatotic donor livers for orthotopic liver transplantation.* *Liver Transpl* 2003; 9: 500-505.
12. Jiménez-Romero C, Caso Maestro O, Cambra Molero F, et al. *Using old liver graft for liver transplantation: Where are the limits?* *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10691-10702.
13. Jiménez-Romero C, Clemares-Lama M, Manrique-Municio A, et al. *Long-Term Results Using Old Liver Grafts for Transplantation: Sexagenerian Versus Liver Donors Older than 70 Years.* *World J Surg* 2013; 37: 2211-2221.
14. Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, et al. *A revised consideration on the use of very aged donors for liver transplantation.* *Am J Transplant* 2001; 1:61-68.
15. Lopez-Navidad A, Caballero F. *Extended criteria for organ acceptance. Strategies for achieving organ safety and for increasing organ pool.* *Clin Transplant* 2003; 17:308-324.
16. Oh CK, Sanfey HA, Pelletier SJ, et al. *Implication of advanced donor age on the outcome of liver transplantation.* *Clin Transplant.* 2000; 14: 386-390.
17. Emre S, Schwartz ME, Altaca G, et al. *Safe use of hepatic allografts from donors older than 70 years.* *Transplantation* 1996; 62: 62-65.
18. Gastaca M, Valdivieso A, Pijoan J, et al. *Donors older than 70 years in liver transplantation.* *Transplant Proc* 2005; 37: 3851-3854.

19. Cescon M, Grazi GL, Cucchetti A, et al. Improving the outcome of liver transplantation with very old donors with updated selection and management criteria. *Liver Transpl* 2008; 14:672-679.
20. Faber W, Seehofer D, Puhl G, et al. Donor age does not influence 12-month outcome after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2011; 43: 3789-3795.
21. Sampedro B, Cabezas J, Fábrega E, et al. Liver transplantation with donors older than 75 years. *Transplant Proc* 2011; 43: 679-682.
22. Segev DL, Maley WR, Simpkins CE, et al. Minimizing risk associated with elderly liver donors by matching to preferred recipients. *Hepatology* 2007; 46: 1907-1918.
23. Cuende N, Grande L, Sanjuan F, et al. Liver transplant with organs from elderly donors: Spanish experience with more than 300 liver donors over 70 years of age. *Transplantation* 2002; 73:1360-1367.
24. Berenguer M, Prieto M, San Juan F, et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 2002; 36:202-210.
25. Gane EJ, Agarwal K. Directly acting antivirals (DAAs) for the treatment of chronic hepatitis C virus infection in liver transplant patients: "a flood of opportunity". *Am J Transplant* 2014; 14:994-1002.
26. Herzer K, Gerken G. Hepatitis C virus reinfection after liver transplant: New chances and new challenges in the era of direct-acting antiviral agents. *World Journal Hepatol* 2015; 7:532-538.
27. Fondevila C, Ghobrial RM. Donor selection and management. *Transplantation of the liver* 2005; 515-528.

28. Busuttil RW, Tanaka K. The utility of Marginal Donors in Liver Transplantation *Liver Transpl* 2003; 9:651-663.
29. Ishak KG. New developments in diagnostic liver pathology. *Pathogenesis of liver diseases* 1987:223-276.
30. Hilden M, Christoffersen P, Juhl E, et al. Liver histology in a 'normal' population. Examinations of 503 consecutive fatal traffic casualties. *Scand J Gastroenterol* 1977; 12:593-597.
31. Bradus S, Korn RJ, Chomet B, et al. Hepatic function and serum enzyme levels in association with fatty metamorphosis of the liver. *Am J Med Sci* 1963; 246:35-41.
32. Leevy CM. Fatty liver: a study of 270 patients with biopsy proven fatty liver and review of the literature. *Medicine* 1962; 41:249-276.
33. Hilden M, Christoffersen P, Juhl E, et al. Liver histology in a 'normal' population. Examinations of 503 consecutive fatal traffic casualties. *Scand J Gastroenterol* 1977; 12:593-597
34. Hornboll P, Olsen TS. Fatty Changes in the liver: the relation to age, overweight and diabetes mellitus. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1982; 90: 199-205.
35. Ming J, Xu S, Gao B et al. Non-alcoholic fatty liver disease predicts type 2 diabetes mellitus, but not pre-diabetes, in Xi'an, China: a 5-year cohort study. *Liver Int* 2015. April 16. (Epub ahead of print).
36. Underwood GKE. Prevalence of fatty liver in healthy male adults accidentally killed. *Aviat Space Environ Med* 1984; 55:59.

37. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005; 143:722-728.
38. Kojima S, Watanabe N, Numata M et al. Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: analysis of clinical background. *J Gastroenterol* 2003; 38:954-961.
39. Alpers DH, Sabesin SM. *Fatty liver: biochemical and clinical aspects.*, J.B.Lippincott Co, 1987:949-978.
40. Holdstock G, Iredale J, Millward-Sadler GH, et al. *Hepatic changes in systemic diseases. Fatty Changes. Wright's liver and biliary disease.* 3rd ed. London, W.B.Saunders Co., 1992:997-998.
41. Hautekeete ML, Geerts A, Seynaeve C, et al. Contributions of light and transmission electron microscopy to the study of the human fat-storing cell. *Eur J Morphol* 1993; 31:72-76.
42. Farber E, Phillips MJ, Kauffman N, eds. *Pathogenesis of liver diseases.* Baltimore, Williams & Wilkins, 1987:223-276.
43. Ferrell L, Bass N, Roberts J, Ascher N. Lipopeliosis: fat induced sinusoidal dilatation in transplanted liver mimicking peliosis hepatis. *J Clin Pathol* 1992; 45:1109-1110.
44. Todo S, Demetris NJ, Makowka L, et al. Primary nonfunction of hepatic allografts with preexisting fatty infiltration. *Transplantation* 1989; 47:903-905.
45. Imber CJ, St Peter SD, Handa A, et al. Hepatic steatosis and its relationship to transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8:415-423.
46. Fishbein TM, Fiel MI, Emre S, et al. Use of livers with microvesicular fat safely expands the donor pool. *Transplantation* 1997; 64:248-251.

47. Busquets J, Figueras J, Serrano T, et al. Postreperfusion biopsies are useful in predicting complications after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001; 7:432-435.
48. Ureña MAG, Colina Ruiz-Delgado F, González EM, et al. Assessing risk of the use of livers with macro and microesteatosis in a liver transplant program. *Transplant Proc* 1998; 30:3288-3291.
49. Ureña MA, Moreno Gonzalez E, Romero CJ, et al. An approach to the rational use of steatotic donor livers in liver transplantation. *Hepatogastroenterol* 1999; 46:1164-73.
50. Garcia Ureña MA, Colina Ruiz-Delgado F, Moreno González E, et al. Hepatic steatosis in liver transplant donors: common feature of donor population? *World J Surg* 1998; 22: 837-844.
51. García Ureña MA, Moreno González E, Colina Ruíz-Delgado F, et al. Primary graft failure as the result of unsuspected severe steatosis in the donor liver. *Rev Esp Enferm Dig* 1998; 90:722-725.
52. Adam R, Reynes M, Johann M, et al. The outcome of steatotic grafts in liver transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23:1538-1540.
53. Selzner M, Clavien PA. Fatty liver in liver transplantation and surgery. *Semin Liver Dis* 2001; 21:105-113.
54. Briceno J, Ciria R, Pleguezuelo M, et al. Contribution of marginal donors to liver transplantation for hepatitis C virus infection. *Transplant Proc* 2007; 39:2297-2299.
55. Adam R, Reynes M, Johann M, et al. The outcome of steatotic grafts in liver transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23:1538-1540.



56. Charlton M, Seaberg E, Wiesner R, et al. Predictor of patient and graft survival following liver transplantation for hepatitis C. *Hepatology* 1998; 28: 823-830.
57. Dodson SF; Issa S; Bonham A. Liver transplantation for chronic viral hepatitis. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 131-145.
58. Ghobrial RM, Steadman R, Gornbein J, et al. A 10-year experience of Liver Transplantation for Hepatitis C: Analysis of factors Determining Outcome in Over 500 patients. *Ann Surg* 2001; 234: 384-393.
59. Velidedeoglu E, Desai NM, Campos L et al. The outcome of Liver grafts procured from hepatitis C – positive donors. *Transplantation* 2002; 73: 582-587.
60. Vargas HE, Laskus T, Wang LF, et al. Outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-infected patients who received hepatitis C virus infected grafts. *Gastroenterology* 1999; 117:149-153.
61. Marroquin CE, Marino G, Kuo PC, et al. Transplantation of hepatitis C-positive patients is equivalente to transplanting hepatitis C-negative livers. *Liver Transpl* 2001; 7:762-768.
62. Álvaro E, Abradelo M, Fuertes A, et al. Liver transplantation from anti-hepatitis C virus-positive donors:our experience. *Transplant Proc* 2012; 44:1475-1478.
63. Prieto M, Pareja E, Moya A, et al. Optimización del donante marginal: donante con serología positiva para el VHC y donantes con anticuerpos contra el antígeno del core del VHB. *Med Clin Monogr* 2006; 7:37-40.
64. Prieto M, Gomez MD, Berenguer M, et al. De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody-positive donors in an area with

- high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population. Liver Transpl* 2001; 7:51-58.
65. Joya-Vazquez PP, Dodson FS, Dvorchik I, et al: *Impact of anti-hepatitis Bc-positive grafts on the outcome of liver transplantation for HBV-related cirrhosis. Transplantation* 2002; 73:1598-602.
66. Organización Nacional de Trasplantes. *Documento de Consenso. Criterios para prevenir la transmisión de enfermedades neoplásicas en la donación de órganos. Mayo 2006.*
67. Constantino Fondevila, Santos Jiménez-Galanes, Juan C. García-Valdecasas et al. *Estrategias para incrementar el número de trasplantes hepáticos. 2009. Actualizaciones en trasplante. 557-558.*
68. Moore EE, Shackford SR, Patcher HL. *Organ injury scale: spleen, liver and kidney. J Trauma* 1989; 29:1664-1666.
69. Organización Nacional de Trasplantes. *Dossier hepático: Memoria de Trasplante hepático 2013.*
70. Pychlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, et al. *Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation) - a new method in the further development of segmental liver transplantation. Langenbecks Arch Chir* 1988; 373:127-130.
71. Broering DC, Schulte J, Rogiers X. *Consequences of anatomy on split-liver transplantation. Split liver transplantation-theoretical and practical aspects. Darmstadt: Steinkopff Verlag; 2002. p. 46–62.*
72. Bismuth HD, Gillon MC, Morino M, et al. *Emergency orthotopic liver transplantation in two patients using one donor liver. Br J Surg* 1989; 76:722-724.

73. Broelsch C, Emond J, Whittington P, et al. Application of reduced size liver transplants as split grafts, auxiliary orthotopic grafts, and living related segmental grafts. *Ann Surg* 1990; 212:368-377.
74. Yersiz H, Cameron AM, Carmody I, et al. Split liver transplantation. *Transplant Proc* 2006; 38:602-603.
75. Cardillo M, De Fazio N, Pedotti P, et al. Split and whole liver transplantation outcomes: a comparative cohort study. *Liver Transpl* 2006; 12:402-410.
76. Yersiz H, Renz JF, Farmer DG, et al. One hundred in situ split-liver transplantations: a single-center experience. *Ann Surg* 2003; 238:496-505.
77. Rogiers X, Sieders E. Split-liver transplantation: An underused resource in liver transplantation. *Transplantation* 2008; 86:493-499.
78. Quintini C, Aucejo F, Miller CM. Split liver transplantation: will it ever yield grafts for two adults? *Liver Transpl* 2008; 14:919-922.
79. Giacomoni A, Lauterio A, Donadon M, et al. Should We Still Offer Split-liver Transplantation for Two Adult Recipients? A Retrospective Study of Our Experience. *Liver Transpl* 2008; 14: 999-1006.
80. Abradelo M, Sanabria R, Caso O, et al. Split liver transplantation: where? when? how?. *Transplant Proc* 2012; 44: 1513-1516.
81. Bucuvalas JC, Ryckman FC. The long- and short-term outcome of living-donor liver transplantation. *J Pediatr* 1999; 134:251-261.
82. Otte JB, De Ville DG, Reding R, et al. Living related donor liver transplantation in children: the Brussels experience. *Transplant Proc* 1996; 28:2378-2379.

83. Piper JB, Whittington PF, Woodle ES, et al. Pediatric liver transplantation at the University of Chicago Hospitals. *Clin Transplant* 1992; 179-189.
84. Strong RW, Lynch SV, Ong TH, et al. Successful transplantation from a living donor to her son. *N Engl J Med* 1990; 332:1505-1507.
85. Broelsch C, Whittington P, Emond J, et al. Liver transplantation in children from living related donors. Surgical techniques and results. *Ann Surg* 1991; 241:428-439.
86. Wachs M, Bak T, Karrer F, et al. Adult living donor liver transplantation using a right hepatic lobe. *Transplantation* 1998; 66:1313-1316.
87. Hashikura Y, Kawasaki S, Miyagawa S, et al. Recent advance in living donor liver transplantation. *World J Surg* 2002; 26:243-246.
88. Broelsch C, Frilling A, Testa G, et al. Living donor liver transplantation in adults. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:3-6.
89. Yamaoka Y, Washida M, Honda K, et al. Liver transplantation using a right lobe graft from a living related donor. *Transplantation* 1994; 57:1127-1130.
90. Axelrod D, Koffron A, Kulik L, et al. Living donor liver transplant for malignancy. *Transplantation* 2005; 79:363-366.
91. Freeman RB. The impact of the model for end-stage liver disease on recipient selection for adult living liver donation. *Liver Transpl* 2003; 9:54-59.
92. Merion RM, Schauble DE, Dykstra DM, Freeman RB, et al. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5:307-313.
93. Higashiyama H, Yamaguchi T, Mori K, et al. Graft size assessment by preoperative computed tomography in living related partial liver transplantation. *Br J Surg* 1993; 80:489-492.

94. Cheng YF, Chen CL, Huang TL, et al. *Single imaging modality evaluation of living donors in liver transplantation: magnetic resonance imaging. Transplantation* 2001; 72:1527-1533.
95. Morteale KJ, Cantisani V, Troisi R, et al. *Preoperative liver donor evaluation: imaging and pitfalls. Liver Transpl* 2003; 9:6-14.
96. Lo CM, Fan ST, Chan JK, et al. *Minimum graft volumen for successful adult-to-adult living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure. Transplantation* 1996; 62:696-698.
97. Chen YS, Cheng YF, De Villa VH, et al. *Evaluation of living liver donors. Transplantation* 2003; 75:16-19.
98. Valentin-Gamazo C, Malago M, Karliova M, et al. *Experience after the evaluation of 700 potential donors for living donor liver transplantation in a single center. Liver Transpl* 2004; 10: 1087-1096.
99. Brandhagen D, Fidler J, Rosen C. *Evaluation of the donor liver for living donor liver transplantation. Liver Transpl* 2003; 9:16-28.
100. Marcos A, Ham JM, Fisher RA, et al: *Single-center analysis of the first 40 adult-to-adult living donor liver transplants using the right lobe. Liver Transpl* 2000; 6:296-301.
101. Lee SG, Park KM, Lee YJ, et al: *157 adult-to-adult living donor liver transplantation. Transplant Proc* 2001; 33:1323-1325.
102. Ringe B, Strong RW. *The dilemma of living liver donor death: to report or not to report? Transplantation* 2008; 85:790-793.
103. Francuelo A, Paraluppi G, Romagnoli R, et al. *Severe course of primary hiperoxaluria and renal after domino hepatic transplantation. Am J Transplant* 2005; 5:2324-2327.

104. Munar-Ques M. *Polineuropatía amiloidótica familiar. Med Clin (Bar).* 2003; 121:100-101.
105. Stangou AJ, Heaton ND. *Transmission of systemic transthyretin amyloidosis by means of domino liver transplantation. New Engl J Med* 2005; 352:2356.
106. Goto T, Yamashita, Ubeda M, et al. *Iatrogenic amyloid neuropathy in a Japanese patient after sequential liver transplantation. Am J Transplant* 2006; 6:2512-2515.
107. *Results from the Domino Liver Transplant Registry. Disponible en:* [http://www.fapwtr.org/ram\\_fap.htm](http://www.fapwtr.org/ram_fap.htm).
108. *Real Decreto 2070, de 30 de Diciembre de 1999. Artículo 10, Sección I: Procedimiento de diagnostico y certificación de muerte para la extracción de órganos procedentes de donantes cadavéricos*
109. Kootstra G, Daemen JHC, Oomen APA. *Categories of non-heart-beating donors. The Pittsburgh experience. Transplant Proc* 1995; 27:2893-2894.
110. *Documento de consenso de la ONT sobre donación en asistolia 2012. DONACIÓN EN ASISTOLIA EN ESPAÑA. SITUACIÓN ACTUAL Y RECOMENDACIONES.*
111. Matesanz R. *Documento de consenso español sobre extracción de órganos de donantes en asistolia. Nefrología* 1996; 16: 48-53.
112. Fondevila C, Hessheimer AJ, Flores E, et al. *Applicability and Results of Maastricht Type 2 Donation After Cardiac Death Liver Transplantation. Am J Transplant* 2012; 12: 162-170.

113. *Sánchez-Fructuoso AI, Marques M, Prats D, et al. Victims of cardiac arrest occurring outside the hospital: a source of transplantable kidneys. Ann Intern Med 2006; 145: 157-164.*
114. *Suárez F, Otero A, Solla M, et al. Biliary complications after liver transplantation from maastricht category-2 non-heart-beating donors. Transplantation 2008; 85: 9-14.*
115. *Jimenez- Galanes Marchán S, Meneu-Díaz JC, Moreno Elola-Olaso A. et al. Liver Transplantation Using Uncontrolled Non–Heart-Beating Donors Under Normothermic Extracorporeal Membrane Oxygenation. Liver Transplant 2009; 15: 1110-1118.*
116. *De Antonio DG, Marcos R, Laporta R et al. Results of clinical lung transplant from uncontrolled non-heart-beating donors. J Heart Lung Transplant 2007; 26: 529-534.*
117. *Álvarez J, Sánchez Fructuoso A, Del Barrio MR et al. Donación de órganos a corazón parado. Resultados del Hospital Clínico San Carlos. Nefrología 1998; 5:47-52.*
118. *Mateos A.A, Navalpotro J.M, Abradelo M, et al. Evolución del injerto hepático procedente de donante en asistolia. Med Clin (Barc) 2014; 143:560–564.*
119. *Boletín Oficial Del Estado. Ley 30/1979 sobre la extracción y trasplante de órganos del 27 de Octubre. Artículo 5. BOE, número 266 Del 6 de Noviembre de 1979.*
120. *Mateos A.A, Cepas J, Navalpotro J.M et al. Programa de donante a corazón parado extrahospitalario. Prehospital Emergency Care (ed. esp.) 2010; 3: 49-53.*

121. Otero A, Gómez-Gutierrez M, Suárez F et al. Liver transplantation from Maastricht category 2 non-heart-beating donors. *Transplantation* 2003; 76:1068-1073.
122. Fondevila C, Hessheimer A.J, Ruiz A, et al. Liver Transplant Using Donors After Unexpected Cardiac Death: Novel Preservation Protocol and Acceptance Criteria. *Am J Transplant* 2007; 7:1849-1855.
123. Real Decreto 2070/1999 del 30 de diciembre por el que se regula las actividades de obtención y utilización clínica de órganos humanos.
124. Romanque P, Uribe M, Videla L. et al. Molecular mechanisms in liver ischemic-reperfusion injury and ischemic preconditioning. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 469-476.
125. Jaeschke H. Molecular mechanism of hepatic ischemia-reperfusion injury and preconditioning. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284: G15-G26.
126. Collard CD, Lekowski R, Jordan JE, Agah A, Stahl GL. Complement activation following oxidative stress. *Mol Immunol* 1999; 36: 941-948.
127. Cutrín JC, Perrelli MG, Cavalieri B, et al. Microvascular dysfunction induced by reperfusion injury and protective effect of ischemic preconditioning. *Free Radical Biol Med* 2002; 33: 1200-1208.
128. Pretto Jr EA. Reperfusion injury of the liver. *Transplantation Proc* 1991; 23: 1912-1914.
129. Lichtman SN, Lemasters JJ. Role of cytokines and cytokine-producing cells in reperfusion injury to the liver. *Sem Liver Dis* 1999; 19: 171-204.
130. Ildefonso JA y Arias-Díaz J. Fisiopatología de la lesión hepática por isquemia-reperfusión. *Cir Esp* 2010; 87: 202-209.



131. *D'Alessandro AM, Hoffmann RM, Knechtle SJ, et al. Liver transplantation from controlled non-heart-beating donors. Surgery 2000; 128: 579-588.*
132. *Gómez-Gutiérrez M, Otero-Ferreiro A, Quintela-Fandiña J, et al. Tiempo de isquemia en el donante marginal. Med Clin Monogr (Barc) 2006; 7:23-25.*
133. *Pierre Deltenre and Dominique-Charles Valla. Ischemic Cholangiopathy. Semin Liver Dis 2008; 28:235-246.*
134. *Mourad M.M, Algarni A, Liossis C et al. Aetiology and risk factors of ischaemic cholangiopathy after liver transplantation. World J Gastroenterol 2014; 20: 6159-6169.*
135. *Mays ET. Observations and management after hepatic artery ligation. Surg Gynecol Obstet 1967; 124:801-807.*
136. *Kim DK, Kinne DW, Fortner JG. Occlusion of the hepatic artery in man. Surg Gynecol Obstet 1973; 136:966-968.*
137. *Bengmarck S, Rosengren K. Angiographic study of the collateral circulation to the liver after ligation of the hepatic artery in man. Am J Surg 1970; 119: 620-624.*
138. *Redman HC, Reuter R. Arterial collaterals in the liver hilum. Radiology 1970; 94: 575-579.*
139. *Mays ET, Wheeler CS. Demonstration of collateral arterial flow after interruption of hepatic arteries in man. N Engl J Med 1974; 290: 993-996.*
140. *Koehler RE, Korobkin M, Lewis F. Arteriographic demonstration of collateral arterial supply to the liver after hepatic artery ligation. Radiology 1975; 117:49-54.*

141. Disher A, Miller CH. Ischemic-type biliary strictures in liver allografts: the Achilles heel revisited? *Hepatology* 1995; 21: 589-591.
142. Deltenre P, Valla DC. Ischemic cholangiopathy. *J Hepatol* 2006; 44:806-817.
143. Demachi H, Matsui O, Takashima T. Scanning electron microscopy of intrahepatic microvasculature casts following experimental hepatic artery embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1991; 14: 158-162.
144. Honh D, Melnick J, Stagg R et al. Biliary sclerosis in patients receiving hepatic arterial infusions of floxuridine. *J Clin Oncol* 1985; 3:98-102.
145. Shea WJ Jr, Demas BE, Goldberg HI et al. Sclerosing cholangitis associated with hepatic arterial FUDR chemotherapy. *AJR* 1986; 146:717-721.
146. Aldrighetti L, Arru M, Ronzoni M et al. Extrahepatic biliary stenoses after hepatic arterial infusion (HAI) of floxuridine (FUdR) for liver metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1302-1307.
147. Terblanche J, Allison HF, Northover JM. An ischemic basis for biliary strictures. *Surgery* 1983; 94:52-57.
148. Valente JF, Alonso MH, Weber FL et al. Late hepatic artery thrombosis in liver allograft recipients is associated with intrahepatic biliary necrosis. *Transplantation* 1996; 61:61-65.
149. Abbasoglu O, Levy MF, Vodapally MS et al. Hepatic artery stenosis after liver transplantation- incidence, presentation, treatment, and long term outcome. *Transplantation* 1997; 63:250-255.

150. Siegel JH, Ramsey WH. Endoscopic biliary stent placement for bile duct stricture after hepatic artery infusion of 5-FUDR. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8:673-676.
151. Gelbmann CM, Rummele P, Wimmer M et al. Ischemic-like cholangiopathy with secondary sclerosis cholangitis in critically ill patients. *A J Gastroenterol* 2007; 102:1221-1229.
152. Ludwig J, Kim CH, Wiesner RH et al. Floxuridine-induced sclerosing cholangitis: an ischemic cholangiopathy? *Hepatology* 1989; 9:215-218.
153. Harvey PR, Iu S, McKeown CM et al. Adenine nucleotide tissue concentrations and liver allograft viability after cold preservation and warm ischemia. *Transplantation* 1988; 45:1016-1020.
154. Kim SK, Belzer FO, Southard JH. Loss of mitochondrial respiratory function and its suppression during cold ischemic preservation of rat livers with University of Wisconsin solution. *Hepatology* 1992; 16:742-748.
155. Belzer F. Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation* 1988; 45:673-676.
156. Clavien PA, Harvey PR, Strasberg SM. Preservation and reperfusion injuries in liver allografts. An overview and synthesis of current studies. *Transplantation* 1992; 53:957-978.
157. Kurokawa T, Nonami T, Harada A et al. Mechanism and prevention of ischemia-reperfusion injury of the liver. *Semin Surg Oncol* 1996; 12:179-182.
158. Dhar DK, Yamanoi A, Ohmori H, et al. Modulation of endothelin and nitric oxide: a rational approach to improve canine hepatic microcirculation. *Hepatology* 1998; 28:782-788.

159. Pannen BH, Al-Adili F, Bauer M, Clemens MG, Geiger KK. Role of endothelins and nitric oxide in hepatic reperfusion injury in the rat. *Hepatology* 1998; 27:755-764.
160. Vollmar B, Glasz J, Leiderer R, et al. Hepatic microcirculatory perfusion failure is a determinant of liver dysfunction in warm ischemia-reperfusion. *Am J Pathol* 1994; 145:1421-1431.
161. Aii S, Imamura M. Liver transplantation and hepatic sinusoidal cells. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10 (Suppl 1):92-96.
162. Clavien PA. Sinusoidal endothelial cell injury during hepatic preservation and reperfusion. *Hepatology* 1998; 28:281-285.
163. Rubertsson S, Lindgren E, Smekal D et al. Mechanical chest compressions and simultaneous defibrillation vs conventional cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest: the LINC randomized trial. *JAMA* 2014; 311:53-61.
164. Nielsen N, Sandhall L, Schersten F, et al. Successful resuscitation with mechanical CPR, therapeutic hypothermia and coronary intervention during manual CPR after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2005; 65:111-113.
165. <http://anestesiari.org/2010/lucas-2-dispositivo-automatico-de-compresion-toracica>.
166. Smekal D, Johansson J, Huzevka T, et al. No difference in autopsy detected injuries in cardiac arrest patients treated with manual chest compressions compared with mechanical compressions with the LUCAS™ device—A pilot study. *Resuscitation* 2009; 80:1104-1107.

167. Koyama I, Shinozuka N, Watanabe T, et al. Utilization of kidneys from non-heart-beating donors by portable cardiopulmonary bypass. *Transplant Proc* 1997; 29:3550-3551.
168. Ko WJ, Chen YS, Tsai PR, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support of donor abdominal organs in nonheart- beating donors. *Clin Transplant* 2000; 14:152-156.
169. Lee CY, Tsai MK, Ko WJ, et al. Expanding the donor pool: Use of renal transplants from non-heart-beating donors supported with extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Transplant* 2005; 19:383-390.
170. Wang CC, Wang SH, Lin CC, et al. Liver transplantation from an uncontrolled non-heart beating donor maintained on extracorporeal membrane oxygenation. *Transplant Proc* 2005; 37:4331-4333.
171. Zuckerman JM, Singh RP, Farney AC, et al. Successful kidney transplantation from a donation after cardiac death donor with acute renal failure and bowel infarction using extracorporeal support. *Transpl Int* 2009; 22:798–804.
172. Farney AC, Hines MH, Al-Geizawi S, et al. Lessons learned from a single center's experience with 134 donation after cardiac death donor kidney transplants. *J Am Coll Surg*. 2011; 212:440-451.
173. Magliocca J, Magee J, Rowe S, et al. Extracorporeal support for organ donation after cardiac death effectively expands the donor pool. *J Trauma* 2005; 58:1095–1102.
174. Tuttle-Newhall JE, Krishnan SM, Levy MF, et al. Organ donation and utilization in the United States: 1998-2007. *Am J Transplant* 2009; 9:879-893.

175. *United States Institute of Medicine NAOs. Organ donation: Opportunities for action. 2011.*
176. *Rojas-Peña A, Sall LE, Gravel MT et al. Donation after circulatory determination of death: The University of Michigan Experience With Extracorporeal Support. Transplantation 2014 15; 98:328-334.*
177. *M. Abradelo, C. Fondevila. IV Reunión de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH) 2012. Trasplante hepático con injertos no convencionales: bipartición hepática (split) y donante en asistolia. Cir Esp 2014; 92: 157-167.*
178. *Organización Nacional de Trasplantes. Memoria anual de Trasplante hepático 2013.*
179. *Deakin CD, Nolan JP, Soar J, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. Resuscitation 2010; 81:1305-1352.*
180. *Liao Q, Sjöberg T, Paskevicius et al. Manual versus mechanical cardiopulmonary resuscitation. An experimental study in pigs. BMC Cardiovasc Disord 2010; 10:53.*
181. *Perkins GD, Brace S, Gates S. Mechanical chest compression devices Current and future roles 2010; 16:203-210.*
182. *Fischer H, Neuhold S, Hochbrugger E et al. Quality of resuscitation: Flight attendants in an airplane simulator use a new mechanical resuscitation device. A randomized simulation study. Resuscitation 2011; 82:459-463.*
183. *Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP et al. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. Lancet 1986; 1:523-525.*

184. *Garcia Ureña MA, Colina Ruiz-Delgado F, Moreno GE et al. Hepatic steatosis in liver transplant donors: Common feature of donor population? World J Surg 1998; 22:837-844.*
185. *Fiorini RN, Kirtz J, Periyasamy B et al. Development of an unbiased method for the estimation of liver steatosis. Clin Transplant 2004; 18: 700-706.*
186. *Jay CL, Lyuksemburg V, Ladner DP et al. Ischemic Cholangiopathy After Controlled Donation After Cardiac Death Liver Transplantation. A metaanalysis. Ann Surg 2011; 253:259-264.*
187. *Oh CH, Sawyer RG, Pelletier SJ et al. Independent predictors for primary non-function after liver transplantation. Yonsei Med J 2004 31; 45:1155-1161.*
188. *Foley DP, Fernandez LA, Levenson G et al. Donation After Cardiac Death: The University of Wisconsin experience with liver transplantation. Ann Surg 2005; 242: 724-731.*
189. *Skaro AI, Jay CL, Baker TB et al. The impact of ischemic cholangiopathy in liver transplantation using donors after cardiac death: The untold story. Surgery 2009; 146: 543-553.*
190. *Lee KW, Simpkins CE, Montgomery RA et al. Factors affecting graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors. Transplantation 2006; 82: 1683-1688.*
191. *De Vera ME, Lopez-Solis RC, Dvorchik I et al. Liver transplantation using donation after cardiac death donors: long-term follow-up from a single center. Am J Transplant 2009; 9: 773-781.*

192. Ostroff JW. Management of biliary complications in the liver transplant patient. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 6: 264-272.
193. Moench C, Moench K, Lohse AW et al. Prevention of ischemic-type biliary lesions by arterial back-table pressure perfusion. *Liver Transpl* 2003; 9: 285-289.
194. Nishida S, Nakamura N, Kadono J et al. Intrahepatic biliary strictures after liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13: 511-516.
195. Alazmi WM, Fogel EL, Watkins JL et al. Recurrence rate of anastomotic biliary strictures in patients who have had previous successful endoscopic therapy for anastomotic narrowing after orthotopic liver transplantation. *Endoscopy* 2006; 38: 571-574.
196. Chan EY, Olson LC, Kisthard JA et al. Ischemic cholangiopathy following liver transplantation from donation after cardiac death donors. *Liver Transpl* 2008; 14: 604-610.
197. Foley DP, Fernandez LA, Levenson G et al. Biliary Complication After Liver Transplantation From Donation After Cardiac Death Donors. An Analysis of Risk Factors and Long-term Outcomes From a Single Center. *Ann Surg* 2011; 253: 817-825.
198. Theilmann L, Küppers B, Kadmon M, et al. Biliary tract strictures after orthotopic liver transplantation: diagnosis and management. *Endoscopy* 1994; 26: 517-522.
199. Fisher A, Miller CH. Ischemic-type biliary strictures in liver allografts: the Achilles heel revisited? *Hepatology* 1995; 21: 589-591.
200. Tanner CB, Bulatao IG, Willingham DL et al. Events in procurement as risk factors for ischemic cholangiopathy in liver transplantation using donation after cardiac death donors. *Liver Transpl* 2012; 18: 101-112.



201. Sankary HN, McChesney L, Frye E, et al. *A simple modification in operative technique can reduce the incidence of nonanastomotic biliary strictures after orthotopic liver transplantation. Hepatology* 1995; 21: 63-69.
202. Jay CL, Lyuksemburg V, Kang R et al. *The Increased Costs of Donation After Cardiac Death Liver Transplantation. Ann Surg* 2010; 251: 743-748.
203. Detry O, Donckier V, Lucidi V, et al. *Liver transplantation from donation after cardiac death donors: initial Belgian experience 2003–2007. Transplant Int* 2010; 23: 611-618.
204. Tariciotti L, Rocha C, Perera MT et al. *Is it time to extend liver acceptance criteria for controlled donors after cardiac death? Transplantation* 2011; 92:1140-1146.
205. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B et al. *Validation of a Current Definition of Early Allograft Dysfunction in liver Transplant Recipients and Analysis of Risk Factors. Liver Transpl.* 2010; 16: 943-949.
206. De Oliveira ML, Jassem W, Valente R, et al. *Biliary complications after liver transplantation using grafts from donors after cardiac death. Ann Surg* 2011; 254:716-722.
207. Kaczmarek B, Manas MD, Jaques BC, et al. *Ischemic cholangiopathy after liver transplantation from controlled non-heart-beating-donors a single center experience. Transpl Proc* 2007; 39: 2793- 2795.
208. Abt P, Crawford M, Desai N, et al. *Liver transplantation from controlled non-heart-beating-donors: an increased incidence of biliary complications. Transplantation.* 2003; 75: 1659-1663.

209. Fujita S, Mizuno S, Fujikawa T, et al. Liver transplantation from donation after cardiac death: a single center experience. *Transplantation* 2007; 84: 46-49.
210. Pine JK, Aldour A, Young AL, et al. Liver transplantation following donation after cardiac death: an analysis using matched pairs. *Liver Transplant* 2009; 15: 1072-1082.
211. Grewal HP, Willingham DL, Nguyen JH, et al. Liver transplantation using controlled donation after cardiac death donors: an analysis of a large single-center experience. *Liver Transplant* 2009; 15: 1028-1035.
212. Hohn D, Melnick J, Stagg R, et al. Biliary sclerosis in patients receiving hepatic arterial infusions of floxuridine. *J Clin Oncol* 1985; 3:98-102.
213. Shea WJ Jr, Dema BE, Glberg HI, et al. Sclerosing cholangitis associated with hepatic arterial FUDR chemotherapy: radiographic-histologic correlation. *AJR* 1986; 146: 717-721.
214. Aldrighetti L, Arru M, Ronzoni M et al. Extrahepatic biliary stenoses after hepatic arterial infusion (HAI) of floxuridine (FUdR) for liver metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2001; 48:1302-1307.
215. Hong J, Yerseiz H, Kositamongkol P, et al. Liver Transplantation using organ donation after cardiac death. *Arch. Surg* 2011; 146:1017-1023.
216. Meurisse N, Vanden, Bussche S, et al. Outcomes of liver transplantations using donations after circulatory death: a single-center experience. *Transplant Proc* 2012; 44:2868-2873.
217. Croome KP, McAlister V, Adams P, et al. Endoscopic management of biliary complications following liver transplantation after donation from cardiac death donors. *Can J Gastroenterol* 2012; 26:607-610.

218. *Dubbeld J, van Hoek B, Ringers J. Use of a liver from donor after cardiac death: is it appropriate for the sick or the stable? Curr Opin Organ Transplant 2011; 16:239-242.*
219. *Selck FW, Grossman EB, Ratner LE, et al. Utilization, outcomes, and retransplantation of liver allografts from donation after cardiac death: Implications for further expansion of the deceased-donor pool. Ann Surg 2008; 248: 599–607.*
220. *Harring TR, Nguyen NT, Cotton RT, et al. Liver transplantation with donation after cardiac death donors: A comprehensive update. J Surg Res 2012; 178: 502–511.*
221. *Mathur AK, Heimbach J, Steffick DE, et al. Donation after cardiac death liver transplantation: Predictors of outcome. Am J Transplant 2010; 10: 2512–2519.*
222. *Jay C, Ladner D, Wang E, et al. A comprehensive risk assessment of mortality following donation after cardiac death liver transplant – An analysis of the national registry. J Hepatol 2011; 55: 808–813.*
223. *Lee KW, Simpkins CE, Montgomery RA, et al. Factors affecting graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors. Transplantation 2006; 82: 1683–1688.*
224. *Merion RM, Pelletier SJ, Goodrich N, et al. Donation after cardiac death as a strategy to increase deceased donor liver availability. Ann Surg 2006; 244: 555–562.*
225. *Karlsson V, Dankiewicz J, Nielsen N et al. Association of gender to outcome after out-of-hospital cardiac arrest--a report from the International Cardiac Arrest Registry. Crit Care 2015; 19:182.*

226. Hasan OF, Al Suwaidi J, Omer AA, et al. *The influence of female gender on cardiac arrest outcomes: a systematic review of the literature. Curr Med Res Opin* 2014; 30:2169-2178.